Fortschritte der Kardiologie
Advances in Cardiology
Progrès en Cardiologie

herausgegeben von – edited by – dirigé par

Dr. R. HEGGLIN, St. Gallen

Privat Dozent an der Universität Zürich

I

Mitarbeiter – Contributors – Collaborateurs

R. J. BING, Birmingham, Ala. – F. LENZI, Siena
F. PENDL, Heidenheim an der Brenz – W. RAAB, *Burlington, Vt.*
E. ROTHLIN, Basel – S. SZENT-GYÖRGYI, Woods Hole, Mass.
M. TAESCHLER, Basel

40 Abbildungen – Figures



1956

BASEL (Schweiz) S. KARGER NEW YORK

Erscheint gleichzeitig als / Published simultaneously as / Paraît simultanément comme

Bibliotheca Cardiologica

Supplementa ad

Cardiologia

Internationales Archiv für Kreislaufforschung – International Archives of Cardiology – Archives Internationales du Cœur et des Vaisseaux

---

Fasc. 6

Printed in Switzerland by Buchdruckerei National-Zeitung AG, Basel
Clichés Aberegg-Steiner & Cie AG, Bern

Vorwort

Dieser Band über den Myokardstoffwechsel eröffnet eine neue Reihe

«Fortschritte der Kardiologie»

In dieser Reihe sollen in zwangloser Folge zusammenfassende Monographien über ein im Mittelpunkt des Interesses stehendes Gebiet der Kreislaufforschung publiziert werden. Es ist vorgesehen, jeweils durch mehrere Autoren, welche auf Grund eigener Forschungen oder Erfahrungen besonders kompetent sind, das gleiche Thema von verschiedenen Gesichtspunkten aus bearbeiten zu lassen. Der Leser soll dadurch in den Stand gesetzt werden, sich in verhältnismäßig kurzer Zeit über den Stand der Forschung ein erschöpfendes Bild zu machen, was heute bei der Fülle und Zersplitterung des Stoffes ohne solche sichtenden Übersichtsreferate nicht mehr möglich ist. Die begonnene Reihe veröffentlicht keine Einzelarbeiten, die in die Fachzeitschriften gehören, sondern monographische Abhandlungen, welche einer Leitidee untergeordnet sind. Sie versucht daher, durch ihre zusammenfassenden Übersichten zur Synthese beizutragen und allen sich mit Kreislauffragen beschäftigenden Ärzten die wissenschaftliche und praktische Arbeit zu erleichtern.

Preface

This is the first volume of a new series entitled «Progress in Cardiology». The object of this series is to publish, at convenient intervals, monographs dealing with cardiological problems of topical interest. It is proposed that a particular subject will be discussed from various angles by several authors who, in view of per-

sonal contributions or special experience, are experts Such monographs, it is hoped, will be a convenient and time saving means of providing the reader with a comprehensive and up to date account of our knowledge in the various fields, for this purpose critical reviews have been rendered indispensable by the vast number of scattered publications *This series is not intended for the* publication of individual papers suitable for specialised journals, but is planned as a series of monographs each devoted to one particular subject Its aim is thus to contribute to the synthesis of problems by providing reviews which summarize particular topics, thereby assisting cardiologists in their scientific and practical work

Préface

Ce volume sur le *métabolisme du myocarde* inaugure la serie de notre rubrique «Progres en Cardiologie», comportant une suite de monographies librement redigées Nous avons fait appel à plusieurs auteurs, d'une compétence et d'une expérience personnelles particulières pour traiter ce sujet selon des optiques differentes Celà permettra a nos lecteurs de faire le point en un minimum de temps, ce qui ne leur serait autrement pas possible aujourd'hui, étant donne la multiplicité et la dissemination des publications qui s'y rapportent

Les travaux originaux gardent leur place dans le corps du journal La serie des monographies est conçue selon un plan directeur Elle a pour objet d édifier une synthèse à des fins pratiques

R Hegglin

Index

Einführung

Einige Gedanken zum Problem des Myokardstoffwechsels
Von ROBERT HEGGLIN St. Gallen 1

General Views on the Chemistry of Muscle Contraction
By ALBERT SZENT-GYÖRGYI Woods Hole Mass 6

I Histological Structures and their Interpretation 6
a) The Muscle Fiber 6
b) Structure and Energy Supply Z-Membranes 18
II Contractile Proteins Myosin Actin and Actomyosin 23
III Meromyosins and Protomyosins 28
IV The Chemistry of the Contraction Cycle 30
V Remarks on the ATP ase Activity' of Myosin 33
VI Thermodynamics 36
VII Excitation and its Transmission 40
VIII Remarks on Heart Muscle 42
References 49

Disturbances in Myocardial Metabolism
By RICHARD J BING Birmingham Ala 52

Disturbances in Myocardial Metabolism 55
Myocardial Ischemia and Anoxia 56
Cardiac Metabolism in Congestive Failure 59
Bibliography 63

The Adrenergic-Cholinergic Control of Cardiac Metabolism and Function
(Physio-Pathological and Clinical Aspects)
By W RAAB Burlington Vt 65

Introduction 65
I Physio-Pathological Features 67
1 Cardiac Innervation 67
2 The Nature of Autonomic Neurohormones 68
3 Neurohormones in the Hearts 70
4 Nervous Influences on Dynamic Cardiac Functions 75
5 N [illegible] 77
81
83
8 Interference of Neurohormones in Cardiac Energy Producing and Utilizing Processes and Related Electrical Phenomena 92
A) Effects of Catecholamines 93
B) Effects of Acetylcholine 96
9 Interference of Hormones and Vitamins in Neurohormonal Regulation of Cardiac Metabolism 98
a) Thyroid Hormone 98

b) Insulin 100
c) Adrenal Corticoids 100
d) Gonadal Steroids 101
e) Pituitary Hormones 101
f) Parathyroid Hormone 102
g) Thiamine 102
h) Alpha Tocopherol 103

10 Nervous and Neurohormonal Influences on Cardiac and Coronary Structure 104

11 Interference of Drugs in Neurohormonal Regulation of Cardiac Metabolism 106

a) Sympatholytic Drugs 106
b) *Vagotropic Drugs* 107
c) Vagolytic Drugs 107
d) Ganglionic Stimulating Drugs 108
e) Ganglionic Blocking Drugs 108
f) *Myocardial Stimulating Drugs* 108
g) Coronary Dilating Drugs 111

II Clinical Features 112

1 Acute Adrenergic Effects 113

a) Angina Pectoris 113
b) *Myocardial Necrosis* 116
c) Complications of Myocardial Infarction 117
d) Sudden 'Physiological' Death 118

2 Subacute and Chronic Adrenergic Effects 119

a) Thyrotoxicosis 119
b) Beriberi 119
c) 'Hypertensive' Heart Disease 120
d) Renal Excretory Insufficiency 122
e) Congestive Heart Failure 123
f) Energetic Dynamic Cardiac Insufficiency 129

3 Acute and Chronic Cholinergic Activity 131

a) Carotid Sinus Syndrome and Other Syncopes 131
b) Athlete's Heart 131
c) The Busy Loafer's Heart 133

III Summary 135

a) Physio-Pathological Features 135
b) Clinical Features 136

References 139

Electrolytic Balance and Myocardial Contraction
By F LENZI, Siena 153

Zur Wirkung der herzwirksamen Glykoside auf den Myokardstoffwechsel
Von E ROTHLIN und M TAESCHLER, Basel 189

1 Einleitung 189

2 Wirkung der herzwirksamen Glykoside auf die O_2-Aufnahme des Myokards 191
a) Wirkung am schlagenden Herzen 191
b) Wirkung am Herzmuskelschnitt 193
c) Beziehungen des Glykosid-Effektes in vitro zur kardiodynamischen Wirkung 195
d) Wirkungsmechanismen 197

3 Intermediärstoffwechsel 199

4 Die energiereichen Phosphate ($\sim PO_4$) 201

5 Die kontraktilen Elemente 207

6 Erregungsprozeß, Kontraktion und Ionenverschiebung 211
a) Calcium 213
b) Kalium 216
c) Ionenaustausch 218
d) Acetylcholin 222
e) Schlußfolgerung 225

7 Zusammenfassung 226

Literatur 229

Herzstoffwechsel und Therapie
Von F. PENDL, Heidenheim an der Brenz 240

I Morphologie des quergestreiften Muskels 241
a) Normale Verhältnisse 241
b) Krankhafte Umbauvorgänge im hypertrophischen und insuffizienten Herzmuskel 243

II Eiweißverbindungen im Herzen 244
a) Muskeleiweiß 244
b) Bluteiweißkörper 245
c) Myokardosesyndrom 247
d) Leberschaden bei Herzinsuffizienz 248
e) Therapie 249

III Energiereiche Phosphorverbindungen 250
a) Adenosintriphosphorsäure (ATP) 250
b) Das Adenylsäuresystem 251
c) Therapie 252

IV Kohlenhydratstoffwechsel 253
a) Umfang des Herzstoffwechsels 253
b) Milchsäure 254
c) Spar- und Sicherungssysteme im Herzstoffwechsel 255
d) Der energieliefernde Kohlenhydratumbau im Herzmuskel 256
1 Glykolyse 256
2 Atmung und Krebszyklus 257
e) Atmungskette und Zytochromsystem 258

f) Vitamin B bei Herzkrankheiten 259
1 Vitamin B_1 259
2 Vitaminmangelkrankheiten 260
g) Therapie 262

V Kalium in Klinik und Therapie 265
a) Bedeutung des Ionenmilieus 265
1 Ionenantagonismus 265
2 *Aufgaben des Kaliums im Stoffwechsel* 266
3 Kaliumbestand im menschlichen Körper 267
b) Kaliumbewegung bei Herzkrankheiten 269
1 Kaliumgehalt in Myokard und Serum bei Herzinsuffizienz 269
2 *Symptome der Hypokaliämie* 270
c) Therapie 271

VI Natrium 272
a) Kochsalz 272
1 Salzmangelurämie 272
2 Ödeme 274
b) Therapie bei kreislaufbedingten Ödemen 274
1 Quecksilberdiuretika 275
2 Ionenaustauscher 275
3 Weitere therapeutische Maßnahmen 276

VII Hormoneinwirkungen auf das Herz 277
a) *Nebennierenmark* 277
b) Nebennierenrinde 278
1 Wirkungsmechanismus 278
2 Aufgliederung der NNR Hormone 280
3 *Aldosteron* 280
4 Bildungsstätten der NNR Hormone 281
5 Askorbinsäure 282
c) Nebennierenrinde bei Herzinsuffizienz 282
1 Klinische Beobachtungen 282
2 Anatomische Veränderungen 283
3 Einfluß der Herzinsuffizienz auf die Ketosteroidausscheidung 284
d) Therapie 284

VIII *Stoffwechselwirkungen der Digitalisglykoside* 287
a) Beziehungen zum Mineralhaushalt 288
1 Zum Kalzium 288
2 Zum Kalium 289
b) *Herzglykoside und Adenylsäuresystem* 289
c) Beziehungen der Digitalisglykoside zum «Milzleberstoff» und zu den NNR Hormonen 290
d) Digitalis und Kohlenhydratstoffwechsel 290
1 *Wirkung auf Glykolyse* und Atmung 290
2 Digitalis und Brenztraubensäure 291

Zusammenfassung 292

Literaturverzeichnis 293

Einführung

Einige Gedanken zum Problem des Myokardstoffwechsels

Von ROBERT HEGGLIN

Durch die Mitarbeit einiger hervorragender Autoren, die sich besonders mit dem Problem des Myokardstoffwechsels befassen, ist es möglich geworden, diesen Band, welcher den heutigen Stand unserer Kenntnisse auf diesem Gebiet umschreiben soll, herauszugeben. Es werden hauptsächlich die *theoretischen* und *experimentellen* Grundlagen behandelt. Zusammenfassende Abhandlungen über die klinischen Erfahrungen sind in einem späteren Band vorgesehen. Die Klinik der Myokardstoffwechselstörungen ist ein besonders heikles Kapitel, das gegenwärtig noch in vollem Fluß ist und einer äußerst kritischen Sichtung der vorliegenden Befunde bedarf. Mehrere Kliniker, welche gebeten wurden, eine klinische Übersicht zu schreiben, hielten den Zeitpunkt für diese Arbeit noch nicht für reif.

Es gibt verschiedene Gründe, warum die Kreislaufforschung dieses Gebiet, im Vergleich zu der ungeheuren Arbeit, die sie auf dem elektrokardiographischen und graphischen Sektor überhaupt geleistet hat, vernachlässigte. Der wichtigste Grund liegt wohl im Umstand, daß die *chemischen* Stoffwechselvorgänge viel schwieriger zu fassen sind als *physikalische* Größen und die Grundlagen für diese Arbeiten erst in letzter Zeit geschaffen wurden. Zellstoffwechseluntersuchungen lassen sich nur in einem entsprechend ausgestatteten Laboratorium durchführen, wobei die Zusammenarbeit zwischen Klinik und Biochemie gerade auf diesem Sektor sehr zu wünschen übrig ließ.

Eine weitere Schwierigkeit liegt auch darin, daß man sich vom klinischen Standpunkt aus begrifflich recht wenig Gedanken über

f) Vitamin B bei Herzkrankheiten 259
1 Vitamin B_1 259
2 Vitaminmangelkrankheiten 260
g) Therapie 262

V Kalium in Klinik und Therapie 265
a) *Bedeutung des Ionenmilieus* 265
1 Ionenantagonismus 265
2 Aufgaben des Kaliums im Stoffwechsel 266
3 Kaliumbestand im menschlichen Korper 267
b) Kaliumbewegung bei Herzkrankheiten 269
1 Kaliumgehalt in Myokard und Serum bei Herzinsuffizienz 269
2 Symptome der Hypokaliamie 270
c) Therapie 271

VI *Natrium* 272
a) Kochsalz 272
1 Salzmangeluramie 272
2 Ödeme 274
b) Therapie bei kreislaufbedingten Ödemen 274
1 Quecksilberdiuretika 275
2 Ionenaustauscher 275
3 Weitere therapeutische Maßnahmen 276

VII Hormoneinwirkungen auf das Herz 277
a) Nebennierenmark 277
b) Nebennierenrinde 278
1 Wirkungsmechanismus 278
2 Aufgliederung der NNR Hormone 280
3 Aldosteron 280
4 Bildungsstatten der NNR Hormone 281
5 Askorbinsaure 282
c) Nebennierenrinde bei Herzinsuffizienz 282
1 *Klinische Beobachtungen* 282
2 Anatomische Veranderungen 283
3 Einfluß der Herzinsuffizienz auf die Ketosteroidausscheidung 284
d) Therapie 284

VIII Stoffwechselwirkungen der Digitalisglykoside 287
a) Beziehungen zum Mineralhaushalt 288
1 Zum Kalzium 288
2 Zum Kalium 289
b) *Herzglykoside und Adenylsauresystem* 289
c) Beziehungen der Digitalisglykoside zum «Milzleberstoff» und zu den NNR Hormonen 290
d) Digitalis und Kohlenhydratstoffwechsel 290
1 Wirkung auf Glykolyse und Atmung 290
2 Digitalis und Brenztraubensaure 291

Zusammenfassung 292

Literaturverzeichnis 293

Einführung

Einige Gedanken zum Problem des Myokardstoffwechsels

Von ROBERT HEGGLIN

Durch die Mitarbeit einiger hervorragender Autoren, die sich besonders mit dem Problem des Myokardstoffwechsels befassen, ist es möglich geworden, diesen Band, welcher den heutigen Stand unserer Kenntnisse auf diesem Gebiet umschreiben soll, herauszugeben. Es werden hauptsächlich die *theoretischen* und *experimentellen* Grundlagen behandelt. Zusammenfassende Abhandlungen über die klinischen Erfahrungen sind in einem späteren Band vorgesehen. Die Klinik der Myokardstoffwechselstörungen ist ein besonders heikles Kapitel, das gegenwärtig noch in vollem Fluß ist und einer äußerst kritischen Sichtung der vorliegenden Befunde bedarf. Mehrere Kliniker, welche gebeten wurden, eine klinische Übersicht zu schreiben, hielten den Zeitpunkt für diese Arbeit noch nicht für reif.

Es gibt verschiedene Gründe, warum die Kreislaufforschung dieses Gebiet, im Vergleich zu der ungeheuren Arbeit, die sie auf dem elektrokardiographischen und graphischen Sektor überhaupt geleistet hat, vernachlässigte. Der wichtigste Grund liegt wohl im Umstand, daß die *chemischen* Stoffwechselvorgänge viel schwieriger zu fassen sind als *physikalische* Größen und die Grundlagen für diese Arbeiten erst in letzter Zeit geschaffen wurden. Zellstoffwechseluntersuchungen lassen sich nur in einem entsprechend ausgestatteten Laboratorium durchführen, wobei die Zusammenarbeit zwischen Klinik und Biochemie gerade auf diesem Sektor sehr zu wünschen übrig ließ.

Eine weitere Schwierigkeit liegt auch darin, daß man sich vom klinischen Standpunkt aus begrifflich recht wenig Gedanken über

den Myokardstoffwechsel gemacht hat. Der Kliniker geht, wenn er vom Myokardstoffwechsel spricht, im allgemeinen vom Begriff der ihm vertrauten *Herzinsuffizienz* aus, also den Symptomen, die er erfahrungsgemäß im allgemeinen bei einer ungenügenden Myokardfunktion feststellt. *Wir haben uns daher daran gewohnt, beim Vorliegen von bestimmten Symptomen von Herzinsuffizienz zu sprechen und eine ungenügende Myokardfunktion kaum in Erwägung zu ziehen, wenn diese Erscheinungen nicht im Vordergrund des klinischen Bildes stehen.* Dieses Vorgehen ist nur für eine bestimmte Gruppe von Herzinsuffizienzfällen richtig. Wenn wir über die verschiedenen *Störungsmöglichkeiten des Myokardstoffwechsels* einmal besser orientiert sind, wird die Frage anders lauten. Der Kliniker wird dann fragen: Welche klinischen Erscheinungen lassen sich bei *der oder jener Störung des Myokardstoffwechsels feststellen?* Daß eine Störung des Myokardstoffwechsels klinisch Myokardinsuffizienz, d. h. Verminderung der Leistungsreserven, die möglicherweise erst durch *Belastung nachgewiesen werden kann*, bedeuten muß, ist wohl unwidersprochen, da jede Myokardstoffwechselveränderung immer eine Verschlechterung des Wirkungsgrades nach sich zieht. Wir wissen bereits jetzt, daß nicht *jede* Störung die *gleichen* klinischen Erscheinungen macht, und es ist zu vermuten, daß sich weitere verschiedene Formen herausarbeiten lassen.

Bei der Beurteilung anderer Organfunktionen ist dieses Prinzip fast allgemein durchgeführt. Ikterus z. B. kann ein wichtiges Symptom für den Zusammenbruch der Leberfunktionen darstellen, aber es ist nicht das einzige Zeichen. *Im Gegensatz zur Leber mit den* verschiedenen Partialfunktionen hat allerdings das Myokard nur eine Funktion, nämlich eine bestimmte Menge Blutes mit einer *gewissen Geschwindigkeit durch den Kreislauf zu treiben.* Es ist daher naheliegend, anzunehmen, daß sich eine Störung dieser Funktion immer durch die gleiche klinische Symptomatologie ausdrücken müsse. Diese Annahme ist ein Trugschluß, weil die Kompensationsmechanismen, die der Organismus einzusetzen hat, je nach der Art der Störung ganz verschiedene sein können, was auch in einem differenten klinischen Bild zum Ausdruck kommen muß.

Schon theoretisch lassen sich zwei Grundformen eines gestörten Myokardstoffwechsels unterscheiden, nämlich:

Erstens der Myokardstoffwechsel ist verändert als Folge einer *Myokardüberlastung*. Es handelt sich daher primär um ein lokales Problem am Myokard, ohne tiefgreifende allgemeine Störung der Zell-

funktion im Organismus Klinisch stehen die Kompensationsmechanismen im Vordergrund und führen zu den bekannten Erscheinungen der *hämodynamischen Herzinsuffizienz* (congestive failure) Das Myokard ist überlastet bei *Hypertonie* nach *Herzmuskelinfarkt* (nicht der lädierte Teil sondern die andern Myokardteile welche dessen Arbeit übernehmen müssen) auch bei *Myokarditis* die von der Entzündung nicht betroffenen Teile (obwohl hier die Verhältnisse schon komplizierter liegen und sich die Grenzen verwischen) und selbstverständlich bei den *Herzklappenfehlern* Es liegen keinerlei Anhaltspunkte vor daß wir es klinisch bei dieser Form der Herzinsuffizienz mit einer allgemeinen Stoffwechselstörung zu tun haben sondern es handelt sich um Stoffwechselveränderungen als Folge einer vom Myokard geforderten vermehrten Arbeitsleistung Erst in späteren Stadien wird sich durch allgemeine Hypoxämie, CO_2 Überladung usw auch noch eine allgemeine Störung hinzugesellen und den Myokardstoffwechsel weiter beeinflussen

Von den Physiologen wird diese Form nachgeahmt bei ihren Abklemmversuchen an der Aorta welche zu einer Drucksteigerung führen wenn sie am Ganztier durchgeführt werden und bei der künstlichen Erzeugung von Herzinfarkten durch Verstopfung der Koronarien

Zweitens kann der Myokardstoffwechsel als *Teilerscheinung einer allgemeinen Stoffwechselstörung* verändert sein Es liegen viele Anhaltspunkte dafür vor daß es sich dabei meistens um eine *Ferment*stoffwechselstörung handelt Diese Form zeigt nicht oder viel weniger ausgeprägt die klassischen klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz

zeigt Die bekannteste Ursache ist die *Hypokaliämie* bei welcher meist Nieren (Rest N) und Herzstörungen gleichzeitig beobachtet werden können Dann folgen schwere *Lebererkrankungen* mit gleichzeitig nachweisbaren Ausfällen der Leber und Myokardfunktion oft zudem kombiniert mit Nierenfunktionsstörung *Infektios toxische Prozesse* und schwere *Intoxikationen* mit Schlafmitteln rufen ähnliche klinische Symptome hervor Die klinische Symptomatologie dieser Formen zeigt in ausgesprochenen Fällen als wichtigste Erscheinung eine verkürzte hämodynamisch wirksame Systole mit einem vorzeitig einfallenden zweiten Herzton Im Elektrokardio

den Myokardstoffwechsel gemacht hat. Der Kliniker geht, wenn er vom Myokardstoffwechsel spricht, im allgemeinen vom Begriff der ihm vertrauten *Herzinsuffizienz* aus, also den Symptomen, die er erfahrungsgemäß im allgemeinen bei einer ungenügenden Myokardfunktion feststellt. Wir haben uns daher daran gewöhnt, beim Vorliegen von bestimmten Symptomen von Herzinsuffizienz zu sprechen und eine ungenügende Myokardfunktion kaum in Erwägung zu ziehen, wenn diese Erscheinungen nicht im Vordergrund des klinischen Bildes stehen. Dieses Vorgehen ist nur für eine bestimmte Gruppe von Herzinsuffizienzfällen richtig. Wenn wir über die verschiedenen Störungsmöglichkeiten des Myokardstoffwechsels einmal besser orientiert sind, wird die Frage anders lauten. Der Kliniker wird dann fragen: Welche klinischen Erscheinungen lassen sich bei der oder jener Störung des Myokardstoffwechsels feststellen? Daß eine Störung des Myokardstoffwechsels klinisch Myokardinsuffizienz, d. h. Verminderung der Leistungsreserven, die möglicherweise erst durch Belastung nachgewiesen werden kann, bedeuten muß, ist wohl unwidersprochen, da jede Myokardstoffwechselveränderung immer eine Verschlechterung des Wirkungsgrades nach sich zieht. Wir wissen bereits jetzt, daß nicht *jede* Störung die *gleichen* klinischen Erscheinungen macht, und es ist zu vermuten, daß sich weitere verschiedene Formen herausarbeiten lassen.

Bei der Beurteilung anderer Organfunktionen ist dieses Prinzip fast allgemein durchgeführt. Ikterus z. B. kann ein wichtiges Symptom für den Zusammenbruch der Leberfunktionen darstellen, aber es ist nicht das einzige Zeichen. Im Gegensatz zur Leber mit den verschiedenen Partialfunktionen hat allerdings das Myokard nur eine Funktion, nämlich eine bestimmte Menge Blutes mit einer gewissen Geschwindigkeit durch den Kreislauf zu treiben. Es ist daher naheliegend, anzunehmen, daß sich eine Störung dieser Funktion immer durch die gleiche klinische Symptomatologie ausdrücken müsse. Diese Annahme ist ein Trugschluß, weil die Kompensationsmechanismen, die der Organismus einzusetzen hat, je nach der Art der Störung ganz verschiedene sein können, was auch in einem differenten klinischen Bild zum Ausdruck kommen muß.

Schon theoretisch lassen sich zwei Grundformen eines gestörten Myokardstoffwechsels unterscheiden, nämlich:

Erstens: der Myokardstoffwechsel ist verändert als Folge einer *Myokardüberlastung*. Es handelt sich daher primär um ein lokales Problem am Myokard, ohne tiefgreifende allgemeine Störung der Zell-

unmittelbaren Folgen der Überlastung und die mittelbaren nach hypertrophiebedingter ungenügender Ernährung zu unterscheiden sind, und sie kann *primär* bei *allgemeiner Zellstoffwechselstörung* in Erscheinung treten. Es scheint unerläßlich, daß diesen Gesichtspunkten bei allen Untersuchungen Rechnung getragen wird. Dann wird es auch möglich sein, die experimentellen Ergebnisse auf die Klinik zu übertragen und eine saubere Trennung der klinischen Erscheinungsformen des Myokardversagens zu erreichen. Am Ende allen ärztlichen Bemühens steht die Therapie. Sie kann nur sinnvoll sein und am richtigen Punkt eingreifen, wenn die sicher verschiedenartigen Mechanismen der Störung bekannt sind.

Es ist selbstverständlich, daß man den krankhaft veränderten Myokardstoffwechsel nur erkennen k
der Stoffwe
welche der l
stehen, sind bekannt. Wir haben daher in diesem Band dem physiologischen Myokardstoffwechsel verhältnismäßig viel Platz eingeräumt. Er wird besonders behandelt im Artikel von *Szent Györgyi*, welcher auch die Theorien der Muskelkontraktion, an denen er maßgebenden Anteil hat, beleuchtet. Die Arbeit von *Bing* gibt sehr aufschlußreiche Ergebnisse, welche durch die Katheterisierung des Sinus gemacht wurden, bekannt. *Rothlin und Taeschler* besprechen die Beeinflussung des Myokardstoffwechsels durch die Kardiotonika. *Raab* gibt eine zusammenfassende Darstellung des nervösen Einflusses auf das Stoffwechselgeschehen am Herzen und zieht daraus wesentliche klinische Schlußfolgerungen. *Lenzi* untersucht das Elektrolytgleichgewicht auf das Elektrokardiogramm, und *Pendl* bespricht die therapeutischen Konsequenzen, welche die heutigen Kenntnisse für die Behandlung der Herzkranken nach sich ziehen.

Wenn wir diese schönen Übersichten gelesen haben, erkennen wir die große Arbeit und den Geist, die zur Erforschung des Myokardstoffwechsels eingesetzt wurden. Wir erkennen aber auch, daß unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet nur Ausgangspunkt zur weiteren Forschung sein können. Dieser Band soll den heutigen Standort festlegen und zur weiteren Forschung und praktischen Anwendung des bisher Erreichten anregen.

gramm sind Verlängerungen der Nachschwankung mit Hervortreten der U-Welle, was zu Verschmelzung mit T- und langgezogenen *TU-Wellen* führen kann, typisch. Der Venendruck ist nicht erhöht, und die klinischen Stauungsorgane treten gegenüber den hämodynamischen Insuffizienzsymptomen stark zurück.

Die meisten Experimente der Physiologen und Pharmakologen sind an solchen allgemein stoffwechselgeschädigten Herzen gemacht. *Schlußfolgerungen sind aus diesen experimentellen Untersuchungen* daher auf das Verhalten in der Klinik nur mit Vorsicht zu ziehen, weil bei solchen Experimenten in der Regel an entnervten Tieren gearbeitet wird. Um eine primäre Stoffwechselinsuffizienz handelt es sich auch bei den bekannten Untersuchungen *Reins* nach Abschaltung des Leber-Milz-Kreislaufes.

Wie man schon lange wußte, wie aber *Rein* besonders schon gezeigt hat, verliert das Myokard, sobald es aus dem Zusammenhang des Gesamtkreislaufes genommen bzw. vom Leber- und Milzkreislauf abgeschaltet wird, einen ganz wesentlichen Teil seines *Wirkungsgrades*, d. h. es wird energetisch insuffizient. Bei allen Experimenten am Herzen spielt diese *allgemeine Schädigung* mit und die Resultate sind auf Verhältnisse bei der hämodynamischen Herzinsuffizienz *am Menschen nur noch mit großem Vorbehalt* übertragbar.

Die Pathologie des Myokardstoffwechsels stellt, verglichen mit Stoffwechselbetrachtungen an andern Organen, auch deswegen besondere Probleme, weil bei andern Organen die Belastung der Leistungsmöglichkeit bis über die tragbare Grenze nicht diese grundlegende Rolle spielt wie beim Myokard. Zwar gibt es auch bei andern Organkrankheiten gewisse Parallelen, etwa die Nierenhypertrophie bei *Einnierigen oder nach ausgedehnten Niereninfarkten* sowie Hypertrophien mancher Drüsen innerer Sekretion. Auch dabei kann es zu einem bestimmten Zeitpunkt der Überlastung, dessen Ursache meist nicht bekannt ist, zu einem plötzlichen Zusammenbruch kommen. Die Problematik dieser Parallelen unterscheidet sich aber vom überlasteten Myokard grundsätzlich deswegen, weil bei keinem Organ bekannt ist, daß die durch die Überlastung bedingten Kompensationsmechanismen (Hypertrophie) ihrerseits zu einer *verschlechterten* Blutversorgung führen und dadurch wiederum eine weitere unerwünschte Stoffwechselbeeinflussung nach sich ziehen.

Worauf es mir ankommt, ist, eindrücklich auf die theoretisch zu postulierenden verschiedenen *Möglichkeiten einer Myokardstoff-*

wechselstörung hinzuweisen. Die Myokardstoffwechselstörung kann *sekundär* nach *Überlastung* der Myokardfaser auftreten, wobei die unmittelbaren Folgen der Überlastung und die mittelbaren nach hypertrophiebedingter ungenügender Ernährung zu unterscheiden sind, und sie kann *primär* bei *allgemeiner Zellstoffwechselstörung* in Erscheinung treten. Es scheint unerläßlich, daß diesen Gesichtspunkten bei allen Untersuchungen Rechnung getragen wird. Dann wird es auch möglich sein, die experimentellen Ergebnisse auf die Klinik zu übertragen und eine saubere Trennung der klinischen Erscheinungsformen des Myokardversagens zu erreichen. Am Ende allen ärztlichen Bemühens steht die Therapie. Sie kann nur sinnvoll sein und am richtigen Punkt eingreifen, wenn die sicher verschiedenartigen Mechanismen der Störung bekannt sind.

Es ist selbstverständlich, daß man den krankhaft veränderten Myokardstoffwechsel nur erkennen kann, wenn der normale Ablauf der Stoffwechselvorgänge bekannt ist. Die großen Schwierigkeiten, welche der Untersuchung des normalen Herzstoffwechsels entgegenstehen, sind bekannt. Wir haben daher in diesem Band dem physiologischen Myokardstoffwechsel verhältnismäßig viel Platz eingeräumt. Er wird besonders behandelt im Artikel von *Szent Györgyi*, welcher auch die Theorien der Muskelkontraktion, an denen er maßgebenden Anteil hat, beleuchtet. Die Arbeit von *Bing* gibt sehr aufschlußreiche Ergebnisse, welche durch die Katheterisierung des Sinus gemacht wurden, bekannt. *Rothlin und Taeschler* besprechen die Beeinflussung des Myokardstoffwechsels durch die Kardiotonika. *Raab* gibt eine zusammenfassende Darstellung des nervösen Einflusses auf das Stoffwechselgeschehen am Herzen und zieht daraus wesentliche klinische Schlußfolgerungen. *Lenzi* untersucht das Elektrolytgleichgewicht auf das Elektrokardiogramm, und *Pendl* bespricht die therapeutischen Konsequenzen, welche die heutigen Kenntnisse für die Behandlung der Herzkranken nach sich ziehen.

Wenn wir diese schönen Übersichten gelesen haben, erkennen wir die große Arbeit und den Geist, die zur Erforschung des Myokardstoffwechsels eingesetzt wurden. Wir erkennen aber auch, daß unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet nur Ausgangspunkt zur weiteren Forschung sein können. Dieser Band soll den heutigen Standort festlegen und zur weiteren Forschung und praktischen Anwendung des bisher Erreichten anregen.

From the Institute for Muscle Research at the Marine Biological Laboratory
Woods Hole, Massachusetts

General Views on the Chemistry of Muscle Contraction

By ALBERT SZENT GYÖRGYI

I. Histological Structures and their Interpretation

a) The Muscle Fiber

The function of muscle is to create motion There are many sorts of motion and, accordingly, there are many sorts of muscle In higher animals two main types of motion can be distinguished the fast voluntary motion and the relatively slow involuntary motion The first is produced by the "cross striated", the latter by the "smooth muscles" The heart muscle stands between the two, closer to the first and so this article will be limited to the discussion of the cross striated body and heart muscle, though the basic mechanisms of motion are identical in both

The body muscle is built of cylindrical fibers of the dimension of a human hair Figure 1 shows such a fiber photographed in monochromatic light Its main characteristic is its cross striation from which its name is derived The denser and darker cross bands are the "A", the lighter ones the "I" disks ("A" stands for anisotropic, "I" for isotropic, the first being strongly, but the latter weakly double refractive) In polarized light the A would have appeared light, the I dark

---

Please quote this article as follows
Szent Gyorgyi A General Views on the Chemistry of Muscle Contraction Adv *Cardiol 1 6 51 S Karger Basel/New York 1956*

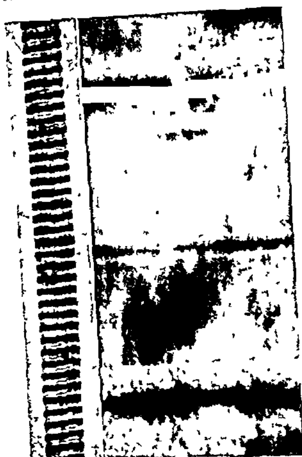


Fig 1 Fiber from the Musculus Psoas Major of the rabbit Rest length Glycerol extracted Total length 0 09 mm (photo by B Horvath)

Fig 2 EM of a longitudinal section from the rabbit's psoas Equilibrium length Distance from Z to Z membrane 2 microns

As the Figure 1 shows these bands are not the only cross structures This is shown more clearly by Figure 2, the EM of a section from the same muscle, the rabbit *psoas* In this picture the most characteristic cross structures are two narrow dark cross "Z-membranes' close to the top and the bottom (These can be discerned at places also in Figure 1 in the middle of the I-segments) They dominate the picture so much that the morphologist gave a special name to the segment enclosed by two neighboring Z-s calling it a 'sarcomer' The lighter area on either side of this Z is the I band, while the darker area occupying the middle of the sarcomer is the

From the Institute for Muscle Research at the Marine Biological Laboratory
Woods Hole, Massachusetts

General Views on the Chemistry of Muscle Contraction

By ALBERT SZENT-GYÖRGYI

I. Histological Structures and their Interpretation

a) The Muscle Fiber

The function of muscle is to create motion. There are many sorts of motion and, accordingly, there are many sorts of muscle. In higher animals two main types of motion can be distinguished: the fast voluntary motion and the relatively slow involuntary motion. The first is produced by the "cross striated", the latter by the "smooth muscles". The heart muscle stands between the two, closer to the first and so this article will be limited to the discussion of the cross striated body and heart muscle, though the basic mechanisms of motion are identical in both.

The body muscle is built of cylindrical fibers of the dimension of a human hair. Figure 1 shows such a fiber photographed in monochromatic light. Its main characteristic is its cross striation from which its name is derived. The denser and darker cross bands are the "A", the lighter ones the "I" disks. ("A" stands for *aniso*tropic, "I" for *iso*tropic, the first being strongly, but the latter weakly double refractive.) In polarized light the A would have appeared light, the I dark.

Please quote this article as follows:
Szent-Györgyi, A.: General Views on the Chemistry of Muscle Contraction. Adv. Cardiol. *1*, 6–51, S. Karger Basel/New York 1956

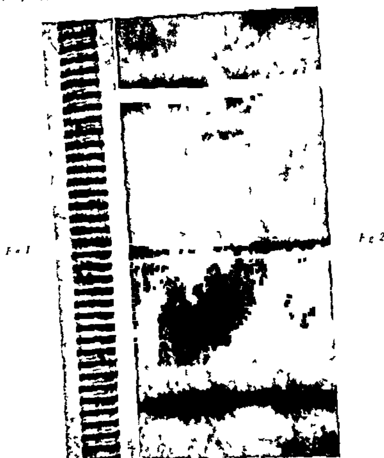


Fig. 1. Fiber from the Musculus Psoas Major of the rabbit. Rest length. Glycerol extracted. Total length 0.09 mm (photo by B. Horvath).

Fig. 2. EM of a longitudinal section from the rabbit's psoas. Equilibrium length. Distance from Z to Z membrane 2 microns.

As the Figure 1 shows these bands are not the only cross structures. This is shown more clearly by Figure 2, the EM of a section from the same muscle, the rabbit *psoas*. In this picture the most characteristic cross structures are two narrow dark cross "Z membranes" close to the top and the bottom. (These can be discerned at places also in Figure 1 in the middle of the I segments.) They dominate the picture so much that the morphologist gave a special name to the segment enclosed by two neighboring Z's, calling it a "sarcomer." The lighter area on either side of this Z is the I band while the darker area occupying the middle of the sarcomer is the

A-band In the middle of this A-band is the "M-membrane" (middlemembrane) surrounded on either side by a narrow light area, the "H-band"

The first important contribution of the EM to the structure of muscles was the demonstration by *Hall*, *Jakus* and *Schmitt*, that the substance filling the interior of the muscle fiber consists mainly of filaments of macromolecular dimensions, "protofibrils" As the macroscopic muscle is a bundle of microscopic fibers, so the fiber essentially is a bundle of protofibrils (also called "myofilaments") This simple fact is brought out with great clarity by the EM of a "fibril" of the wing muscle of the housefly (Figure 3) The dark lines close to the ends are Z-membranes The protofibrils are somewhat thicker here than in the mammal While A, I, M and H are less evident, the primitive fact that muscle is essentially a bundle of protofibrils is shown with great clarity These protofibrils are arranged in space with geometric precision as is shown by Figure 4, the cross section of such a fibril It shows the wonderful order of the living structure in the molecular dimension The hexagonal packing lends the structure a three dimensional crystalline regularity The packing is not only regular but also very close The protofibrils which run continuously through the sarcomer and probably also through the Z-membranes, are the contractile elements of muscle The muscle contracts, shortens and develops tension, because its protofibrils do so

The chemical and functional interpretation of these histological structures is still in its infancy Even the most striking morphological feature of muscle, as the greater density of the A-band, is under discussion *Hasselbach* as well as *Hanson* and *H E Huxley* explained this density by assuming that myosin, the main contractile protein (see later) is present in this band only, having found that the A-band disappears when the myosin is extracted This assumption cannot be reconciled with the known elastic and contractile properties of muscle, so *Andrew G Szent-Gyorgyi*, *Mazia* and the author reinvestigated the problem and showed that the greater density of the A-band can be explained by the presence of a special "A-protein", located between the protofibrils which have the same structure in both the A- and I-bands This A-protein is probably present in muscle in the form of rodlets which lend to this band its double refraction Being enclosed between the protofibrils these rodlets cannot be extracted alone but will be flushed out together with the myosin, if this latter

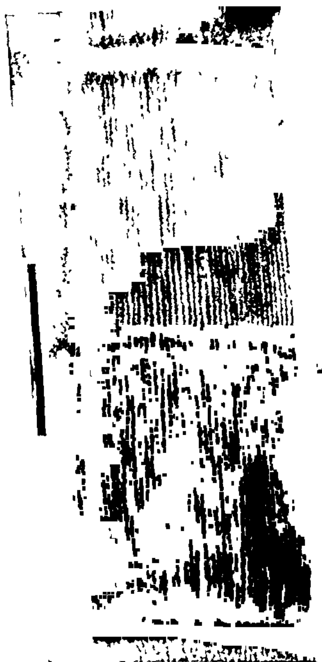


Fig 3 Longitudinal section of a muscle fibril from the thoracal (wing) muscles of th housefly EM

is extracted When in solution these rodlets disintegrate into globular units, which suggests that they were formed by the loose association of globules *(G de Villafranca)*



Fig 4 Cross section of a muscle fibril of the thoracal muscle of the housefly EM

The physiological function of the A protein is unknown*

A new structural element was brought into the picture by *Philpott* and the author (1953) who studied the EM of muscle in different stages of contraction Figure 5 is taken from their paper It corresponds to Figure 2, with the muscle contracted isometrically As can be seen a wide "E -band of low density appeared on either side of the narrow H band This E band now divides the former A band into three zones In the middle is the "T with a ' half A band ' on either side, which retained its original higher density It seemed difficult to explain these observations in any other way than by supposing that the middle of the sarcomer is elastic while its lateral parts are contractile and in isometric contraction the latter stretches the former Contraction being a function of the protofibrils we can also say that the protofibrils, in the middle of every sarcomer, have a short elastic segment (Figure 8) In the middle of this elastic segment is shunted a short inelastic stretch which is neither contractile nor extensible and corresponds to the H band which does not change in contraction The contracting part, when shortening in isometric contraction, pulls the ' A protein with it, dividing thus the former A band into two half A bands separated by the E band in the middle (E standing for elastic**) In uncontracted muscle, at equilibrium length the unextended E-band has a greater density and cannot distinguished from other parts of the A band So, when this E segment is extended and lowers its density the A band not only becomes divided *into two halves but also loses some of its substance* So at higher degrees of contraction the half A bands become rather small, as shown in Figure 6 The E bands become faintly visible already when the muscle is stretched passively from equilibrium length to rest length***

The idea of an elastic component shunted in series with the contractile matter is not a new one In fact, *Levin* and *Wyman* showed in A V Hill s laboratory three decades ago the existence of series elastic component ', revealed by the elastic properties of muscle *A V Hill* (50, 52) himself has studied this component repeatedly while *Reichel* pointed out its significance for the function

* Poss bly the th n Fl

prote

**

***

of ts

wh cl

g I eased



Fig 5 *Musculus psoas* of the rabbit in isometric contraction Longitudinal section Equilibrium length Dark lines close to the top and bottom of the picture are Z-membranes EM

Fig 6 Longitudinal section of contracted *psoas* at [illegible] 120 The wide lighter zone in the center is

of muscle In spite of all this the series elastic component was no[t] identified morphologically *

* [illegible]



Fig 5 *Musculus psoas* of the rabbit in isometric contraction Longitudinal sec ion Equilibrium length Dark lines close to the top and bottom of the picture are Z mem branes EM



Fig 7 Section from a frog heart During fixation the muscle was kept at rest length by being filled with gelatine which gelled The long band in the middle is a muscle fibril, the striated bodies mitochondria The inset from another heart shows round mitochondria EM

The significance of such an elastic component for the function of muscle is evident. When we lift a weight the contractile parts of the protofibrils shorten and stretch the elastic component until this latter's tension becomes equal to the weight to be lifted. Only after this point is passed will the weight be moved. If we relax and drop the weight then the extended E-segments will suddenly shorten elastically and stretch out the shortened contractile segments of the protofibrils which will now offer no resistance to this passive stretching. There is thus no truely isometric contraction, for even if the macroscopic length of the muscle does not change its contractile matter shortens stretching the elastic matter.

The motion of a rapid twitch-muscle, without an elastic component, would be jerky, like traveling on a train without buffers. The extending elastic component will decrease the tension developed, allowing a certain shortening to the contractile components even under "isometric" conditions.*

The development of the E-band depends on the nature of the muscle, that is on the need for it. The heart muscle contracts slowly and works against the elastic resistance of a fluid and so needs no E-component. Accordingly, the heart muscle has no E-band (Figure 7). Nor has the insect wing muscle (Figure 3). Would it have an E-band, the insect would be unable to fly at all since insects wing muscles shorten but a few per cent and describe several 100 cycles per second and so the sole result of such contractions would be a stretching of the E-component. Nor need or have "slow muscles" (like those of the crab's claw) an E-band.

The situation in a twitch-muscle is summed up symbolically in Figure 8. Figure 8a symbolizes a protofibril at equilibrium length. The two heavy cross lines close to the ends represent Z-membranes, the punctuated cross line in the middle an M-membrane while the shorter lines on either side are the A-protein. Figure 8b shows the same system in isometric contraction.

Figure 8c symbolizes an isotonic contraction. It corresponds to the histological changes observable in shortening muscle (Figure 9). The I-band disappears which gives the impression that it was this band only which has contracted. On further shortening the whole

---

* ... strength

Fig 9



Fig 10

Fig 9 EM of the rabbit's psoas in isometric contraction Longitudinal section At the left side the I-disks have disappeared (compare Fig 8c) at the right side contraction bands begin to form

Fig 10 Glycerinated muscle fiber in isotonic contraction The rest length of this fiber as the same as that of the fiber in Fig 1 (photo by B Horvath

These relations suggest a simple theory for the morphogenesis of the A band proposed by *Philpott* et al (1955) and symbolized in Figure 11 Figure 11a represents the situation in embryonic tissue before contractions begin The vertical lines symbolize protofibrils, the cross lines Z membranes and the circles the A protein which consists of single globules (the E-component is omitted) As Figure 8b

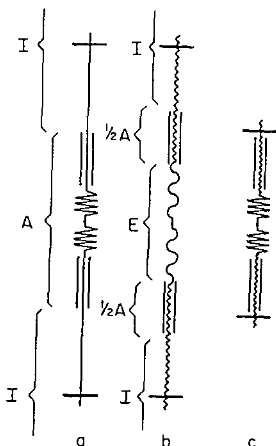


Fig 8 Schematic representation of a protofibril with the A protein on either side a uncontracted equilibrium length b in isometric contraction c same, isotonic contraction

system would be creased by the mutually approaching Z-membranes, leading to the formation of the so called "contraction bands" On passive stretching the protofibrils will become elongated while the filaments of the A-protein will not increase their length, and so it will look as if the I-band only would have been elongated, as described by *A F Huxley* and *Niedergerke* However, the situation is far from being entirely clear and free of contradiction Equilibria in living muscle are rather subtle and can be influenced by our technical manipulations in various ways Glycerol treatment can reduce the extensibility of the E-band to different degrees and can also alter the relation of the protofibrils to the A-protein If this latter are made to adhere to the protofibrils, then, in isotonic shortening the A- and I-band will be seen to shorten equally (Figure 10)

Fig 9



Fig 10

Fig 9 EM of the rabbit's psoas in isometric contraction Longitudinal section At the left side the I-disks have disappeared (compare *Fig 8c*), at the right side *contraction bands* begin to form

Fig 10 Glycerinated muscle fiber in *isotonic* contraction The rest length of this fiber was the same as that of the fiber in Fig 1 (*photo by B Horvath*)

These relations suggest a simple theory for the morphogenesis of the A-band, proposed by *Philpott* et al (1955) and symbolized in Figure 11 Figure 11a represents the situation in embryonic tissue before contractions begin The vertical lines symbolize protofibrils, the cross lines Z membranes and the circles the A-protein which consists of single globules (the E component is omitted) As Figure 8b

3 Hegglin Fortschritte der Kardiologie

shows contraction which pushes the A-protein particles together which, then, associate On relaxation (Figure 8c) they stay together*

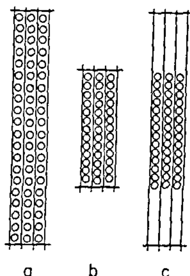


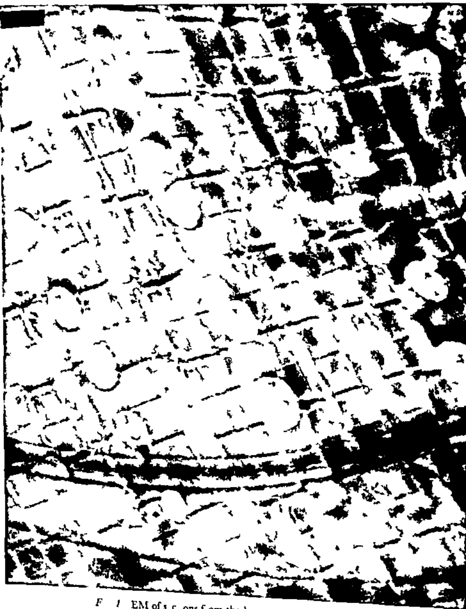
Fig 11 Schematic representation of a theory of the genesis of A bands a muscle prior to contraction b in contraction c after contractions have started See text

b) Structure and Energy Supply Z-Membranes

The difference between "white" and "dark" meat is common knowledge White muscles are made for short exertion Their classical example is the breast muscle of the domestic fowl, chicken or turkey, made to carry the relatively heavy body of the bird with its poor wings but a few yards The classical example of dark meat is the breast muscle of the pigeon which enables the bird to fly for hundreds of miles in a steady state A short flight involving a few strokes can be done in debt, that is, on account of the ATP and CP present which can be recovered later at ease, after the animal reaches shelter A poor oxidative system will suffice for this, but the pigeon needs a powerful oxidative system which can keep up with the energy demand over long periods This system, which lends the muscle its

---

* This theory agrees with the fact that in cultures of embryonic heart tissue contraction starts before the A band is formed and that in muscles which shorten but very little (as the insect wing muscles Fig 3) there is no I or A band at all These assumptions also convey the corollary that at the maximum of contraction the whole contractile protofibril will be in touch with the A substance



F 1 EM of s c ons f om the breas muscle of the p geon

dark elastic appearance and juicy culinary flavor is located in the mitochondria These mitochondria round or oval bodies are very conspicuous on longitudinal sect ons (Figure 12) The contractile matter is broken up into columns fibrils to make room for the

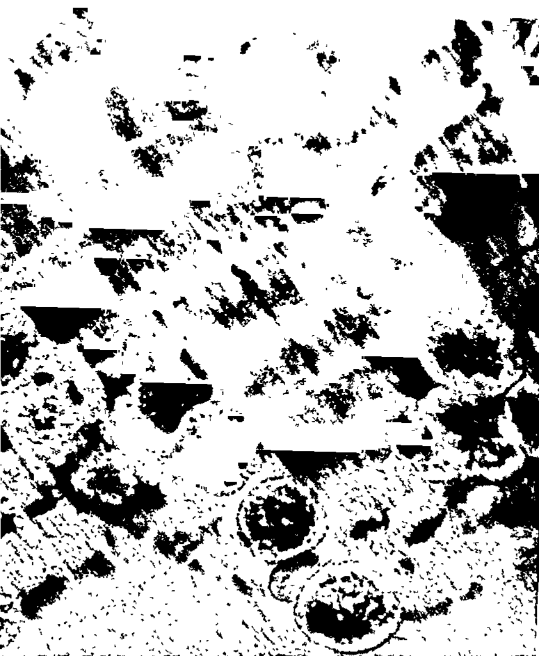


Fig 13 EM of sections from the breast muscle of the pigeon

columns of mitochondria. On superficial inspection the mitochondria *seem to be located in an amorphous mass, but a closer look with* higher magnification suggests that this apparently amorphous mass, separating the single mitochondria, also consists of definite units, morphological entities which occupy the space left between fibrils and mitochondria. Such a body can be seen in the upper half of

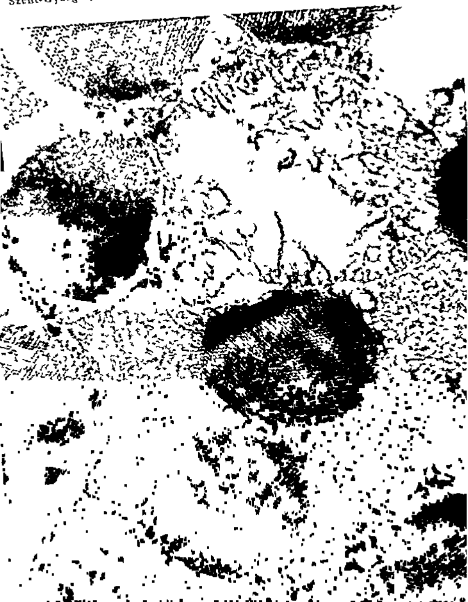


Fig 14 Cross section from the wing muscle of the bumble bee EM The rounded formations are fibrils the dots in them protofibrils The polygons are mitochondria

Figure 13 enclosed by the two muscle fibrils and the mitochondria It has a fine fibrous inner structure Possibly, on mechanical injury this body would disintregrate into the fine granules described as "Microsomes"

this failure was that it was not myosin which contracts in muscle but its complex with a hitherto unknown protein, actin, the complex being called "actomyosin" (*Banga* et al, 1941) Its actin-component was isolated by *Straub*, while the myosin component was "crystallized" by myself These studies led to the conclusion that *muscular contraction, essentially is a reaction of actomyosin, with ATP and ions*

At the same time *Portzehl, Schramm* and *Weber* found that "myosin", in the ultracentrifuge, was not homogeneous and contained a quickly sedimenting component which was called "S-myosin" ("schwer" being "heavy" in German), to distinguish it from the rest, the "L-myosin" ("L" standing for "leicht", light) *Von Ardenne* and *Weber* showed S to consist of long threads of macromolecular dimension Evidently, S-myosin was actomyosin, L-myosin just myosin

The actin is present in muscle in the form of "endless" long fibers running parallel to the fiber axis These fibers, as shown by *Straub*, are built of small, "globular" molecules of MW 70,000 g associated linearly Treatment by acetone and alkali makes the threads fall into these globules which then can be extracted by distilled water The extracted G-actin (G standing for globular) polymerizes again on addition of salt into F-actin (F standing for fibrous) In this F-actin the globules are held together by electropolar forces, since the thread readily depolymerizes again in the presence of salts of strongly negative ions, as KI All the same, the polymerization of G- to F-actin is not a simple process since, as shown first by *Straub* and *Feuer*, the presence of ATP is needed in this reaction and the nucleotide becomes dephosphorylated in the process In absence of ATP, G-actin is exceedingly unstable and readily *denatures Myosin very greatly catalyses the* "G-F-transformation" At a low ionic strength the F-actin promptly unites with myosin to the highly viscous and contractile actomyosin

A few words may be said about the various preparations which lend themselves as material for the study of the contractile properties of actomyosin

If the freshly minced muscle is extracted briefly with salt solution, as 0 6 M KCl, it yields a solution containing myosin *in high concentration* and a relatively small amount of actin (This myosin was called "myosin A") *What happened was that under the combined* action of the salt and the ATP present the actin and myosin in muscle were *driven apart and* the myosin dissolved

If the extraction is prolonged for 48 hours a highly viscous extract is obtained which does not contain considerably more myosin Its high viscosity is due to the actin present which complexes with myosin (This preparation was called "myosin B) What happened was that first the myosin became dissolved, then, on storage, the actin filaments broke up into shorter fragments which dissolved The ATP having been decomposed meanwhile these actin filaments formed the highly viscous actomyosin with the dissolved myosin present

Threads can easily be prepared from this solution, according to *Weber* (1933), by squirting it in a thin jet into distilled water The water elutes the salt and the actomyosin gels in the form of a thread

Actomyosin can also be prepared by mixing myosin with an actin solution The formation of the complex is indicated by the sudden rise in viscosity The reaction of this actomyosin with ATP depends on the physical state of the colloid and the ionic concentration At a low ionic concentration such as 0 1 M KCl the single actomyosin micells contract, that is become shorter and thicker on addition of ATP If in the actomyosin threads the micells were arranged parallel to the axis, then on addition of ATP the thread becomes shorter and wider without changing volume If the actomyosin micells were distributed at random the gel contracts in all directions and shrinks The same reaction declares itself in a most intense precipitation, 'superprecipitation', if the actomyosin is present in the form of a suspension

At a high ionic concentration, as 0 6 M KCl the actomyosin readily dissociates on addition of ATP, as is revealed by the sudden drop of viscosity which was observed first by *Needham* and his associates who not knowing yet about actin could not give the correct interpretation The viscosity falls to the low level of the additive viscosity of actin and myosin The dissociated actin and myosin can now be separated in the ultracentrifuge, having widely different sedimentation constants

If F-actin consists of long threads and myosin of relatively short molecules then the viscosity should not rise if the short myosin molecules attach themselves to the long actin thread Therefore, if the viscosity shoots up, this cannot be due to the mere fact that the two proteins go together, but to a further change which makes the system rather rigid on the molecular level The explanation is probably this the actin fiber must be pliable, since it is folded passively in contraction Nature achieves this pliability by building the fiber out

this failure was that it was not myosin which contracts in muscle but its complex with a hitherto unknown protein, actin, the complex being called "actomyosin" (*Banga* et al, 1941) Its actin-component was isolated by *Straub*, while the myosin component was "crystallized" by myself These studies led to the conclusion that *muscular contraction, essentially is a reaction of actomyosin, with ATP and ions*

At the same time *Portzehl*, *Schramm* and *Weber* found that "myosin", in the ultracentrifuge, was not homogeneous and contained a quickly sedimenting component which was called "S-myosin" ("schwer" being "heavy" in German), to distinguish it from the rest, the "L-myosin" ("L" standing for "leicht", light) *Von Ardenne* and *Weber* showed S to consist of long threads of macromolecular dimension Evidently, S-myosin was actomyosin, L-myosin just myosin

The actin is present in muscle in the form of "endless" long fibers running parallel to the fiber axis These fibers, as shown by *Straub*, are built of small, "globular" molecules of MW 70,000 g associated linearly Treatment by acetone and alkali makes the threads fall into these globules which then can be extracted by distilled water The extracted G-actin (G standing for globular) polymerizes again on addition of salt into F-actin (F standing for fibrous) In this F-actin the globules are held together by electropolar forces, since the thread readily depolymerizes again in the presence of salts of strongly negative ions, as KI All the same, the polymerization of G- to F-actin is not a simple process since, as shown first by *Straub* and *Feuer*, the presence of ATP is needed in this reaction and the nucleotide becomes dephosphorylated in the process In absence of ATP, G-actin is exceedingly unstable and readily denatures Myosin very *greatly* catalyses the 'G-F-transformation' At a low ionic strength the F-actin promptly unites with myosin to the highly viscous and contractile actomyosin

A few words may be said about the various preparations which lend themselves as material for the study of the contractile properties of actomyosin

If the freshly minced muscle is extracted briefly with salt solution, as 0 6 M KCl, it yields a solution containing myosin in high concentration and a relatively small amount of actin (This myosin was called "myosin A") What happened was that under the combined action of the salt and the ATP present the actin and myosin in muscle were driven apart and the myosin dissolved

then, is the contribution of actin to muscular contraction, why two proteins? As mentioned before, myosin consists of relatively short units and so no macroscopic contraction would result of their contraction were these units isolated. At the pH of muscle the myosin molecules can contract only after they attach themselves to actin, which alters the pH dependence of their contraction. The actin thus does two things: changes the pH dependence so that the contraction can take place at the pH of muscle and, at the same time, it integrates the motion or tension generated by the single myosin molecules, consisting self of endless long threads which can transmit the contraction of the myosin molecules to the tendon and bone. The myosin-actin system is thus put together in a cunning way in such a fashion that the myosin molecules will contract only when this has a sense and their motion can be applied usefully. So while actin is both a synthetizer and a trigger, contraction proper is the part played by myosin.

Having discussed the various actomyosin preparations before, this chapter could not be closed without mentioning two more, *Hayashi's* surfacespread actomyosin and the author's glycerinated muscle.

Hayashi has shown that actomyosin, spread on a water-air surface, can be collected in a form of a thread which contracts with ATP and behaves, in many respects, similar to muscle. The protein molecules form a coherent structure so that threads can be prepared this way even from actin-free myosin.

I have shown (1949) that if a bundle of muscle fibers is extracted with watery glycerol, its membrane is destroyed and part of its soluble substances are dissolved *while its actomyosin system remains intact*. It can be kept in this condition for months in the deep freeze. If suspended in 0.1 M KCl, on addition of ATP it contracts and develops the same tension as it developed maximally in life. It may develop even more if its elastic component is made ... [illegible]

... preference the *musculus psoas major* of the rabbit which is built of long, parallel fibers, held together by very little connective tissue. *Weber* calls this glycerinated muscle a "muscle model", though it is not a model at all, but muscle with certain things destroyed in it. A car does not become a "model" by having its hood taken off.

of globular units held together by electropolar forces which have no definite valency angle. This pliability also makes the viscosity of F-actin relatively low. However, *if myosin molecules attach themselves to this actin fiber the actomyosin column thus generated will* be more rigid and, accordingly, the viscosity will rise. These filaments may also form a network.

A great number of observations can be explained by supposing that two sorts of links can be formed between actin and myosin: 1. an intimate link which is due to the specific chemical affinity between actin and myosin and, 2. a looser unspecific link due to *van der Waals'* attractions. The former lends to the actomyosin filament its rigidity and is necessary for contraction. The "plasticising action of ATP", in all probability, consists of breaking this specific link while the unspecific links still persist. This condition is found in resting muscle, where the system is soft, supple, and is held together by the *van der Waals'* forces, which at the close packing must be considerable, and prevent disorganization. In "myosin B" these unspecific links seem to be stronger than in actomyosin prepared by mixing actin and myosin. By "dissociation of actomyosin" I will denote the breaking of the specific link, regardless of the *van der Waals'* forces which may still hold actin and myosin losely together. Resting muscle contains its actomyosin dissociated. ATP, with its four negative charges, adsorbed to myosin, plays an important role in maintaining this dissociated state. After death the ATP becomes decomposed and stiff actomyosin is formed. This is *Rigor Mortis*, as shown by *Erdos*.

In resting muscle attractive and repulsive forces between actin and myosin are carefully balanced, "on the razor's edge", so that a small disturbance, as that brought about by "excitation", can upset it and bring actin and myosin-ATP together to form the actomyosin-ATP complex which, then goes over into the contracted state decreasing hereby its free energy content, the difference being used to produce work in properly loaded muscle. The repulsive forces are greatly favored by a higher ionic strength so that a strong salt solution together with the ATP present in fresh muscle, may push actin and myosin entirely apart bringing the latter into solution as was the case in *Kuhne's* experiments.

Engelhardt, with *Kafiani*, has shown lately that the elementary process of contraction can be performed also without actin by myosin alone at the unphysiologically high pH 9 in presence of ATP. What,



Fig 16



Fig 17

Fig 16 Schematic figure showing the probable arrangement of meromyosins in a myosin molecule with the two H meromyosins at the two ends and the four L-meromyosins in series between them

Fig 17 EM of an L-meromyosin crystal Unstained

hardly be explained in any other way than by supposing that these striations are due to the end to-end association of the single meromyosin particles in the crystal Four hundred twenty A is thus the real length of the molecule Comparing this value with the mole-

III. Meromyosins and Protomyosins

Various thermodynamic calculations led to the conclusion that the myosin molecule must fold in contraction at many points and must consist of definite areas contracting independently of one another Accordingly, the myosin molecule must have a complex structure and so we cannot hope to understand contraction until we penetrated into its interior mapping out its detailed topographic anatomy The way to this end was opened by *Gergely* (1951), who discovered that trypsin makes the viscosity of myosin drop rapidly without interfering with its ATP-ase activity. A drop in viscosity indicated that the fibrous molecule was cut up into shorter fragments The undiminished ATP-ase activity resided only in one of the fractions of the hydrolysate The problem was persued by *Mihalyi*, and *Mihalyi* and *Andrew G Szent-Gyorgyi* The latter, eventually, succeeded in showing that the myosin molecule actually was cut up into two different kinds of particles which he called "*meromyosins*" One myosin molecule contained six such meromyosins two of one kind and four of the other, held together by covalent peptide bonds The former kind sedimented faster in the centrifuge and was called the "heavy", "H-meromyosin" to distinguish it from the other four particles which were called the "light", "L-meromyosin" The molecules of the H were found to be about 400 long and 30 wide and had a MW of 232,000, while the "light" had the same length but was more slender, only about 15 A wide, while its MW was but 96,000 g There are various theoretical possibilities to fit these six particles together The arrangement which seems the most probable according to *Lauffer's* and *A G Szent Gyorgyi's* calculations is shown in Figure 16 with the two heavies at the two ends and the four lights between them in series* Since it is the heavy only which forms a specific bond with actin, and it is the slender light which seems to contract, this arrangement also explains how the tension developed by the latter could be transmitted by the H s on to the actin filament Similar units were obtained by *Gergely* (1953) who used Chymo trypsin

The light meromyosin was crystallized The unstained crystals showed under the electron microscope (*Philpott* et al , 1954) a beautiful cross-striation (Figure 17) with a periodicity of 420 A This can

* If this molecule is a dimer as supposed by *Laki* and *Carroll* then possibly the sequence is L H L

explanation for the activation of the ATP-ase by Ca and Mg and brought the deaminases into the picture At which point of the [illegible] do not know May be [illegible] after. May be the order is reverse, or deamination and dephosphorylation occure simultaneously It has been shown by *Banga* and *Josepovits* that muscle contains a protein in the presence of which ATP is deaminated *and* dephosphorylated by myosin *Webster* has shown that there is a deaminase in muscle also for ADP and there may be phosphate transfer between IDP, or CP. However this may be, the isolation of the *IDP* opens hopeful lines for attack on this most basic problem of mechano-chemical coupling, which, together with knowledge of protomyosins may eventually tell us what really happens in contraction What we already know about these *protomyosins* makes it probable that the folding of the myosin molecules is due to a change in the relative position of these sub-subunits which are held together by electropolar forces Such forces could easily be influenced by excited *electrons which can alter electronic* distributions

What seems to be clear to me is that nothing happens within the contractile system of muscle till actin and myosin come together to *form* actomyosin, which occurs under influence of excitation This starts up the chemical drama which then has to run automatically to completion, describing a whole cycle It has been shown by *Gasser* and *Hill* more than thirty years ago *that the first major* [illegible] of actomyosin is considerably higher than that of actin-myosin leaving little doubt that actomyosin formation is the first major event taking place in the contractile system when muscle goes from rest to activity

V. Remarks on the "ATP-ase Activity" of Myosin

Much confusion *in this field is due* to the fact that, in some ways, myosin conforms to the definition of an enzyme since it makes ADP and phosphate out of ATP without self being used up But, in other ways, myosin is not an enzyme at all, for its function is not *to split ATP* but to produce motion Work, ADP and phosphate

4 Hegglin, *Fortschritte der Kardiologie*

one third IDP. This IDP seemed not to be identical with the IDP formed from ATP by chemical deamination through nitrous acid, for the IDP thus formed does not show fluorescence on illumination with near UV while the IDP found in muscle did if Zn or Ca salts were added and the dielectric constant was somewhat reduced by the addition of alcohol This fluorescence indicated that together with the metal the IDP formed a system which contained non-localized electrons, capable of being excited without dissipating their energy. What happened, most probably, was that the metal atom formed a so called chelate with the inosine using its two remaining coordinative valencies to form a chelate also with the phosphate-end of the molecule, as tentatively shown in Figure 18 We can expect

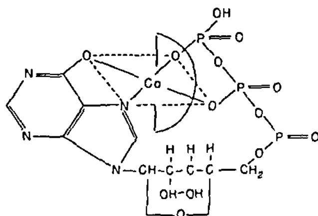


Fig. 18 Tentative structure of bidentate Ca chelate of ITP Possible links with protein are symbolized by the semicircle

that such compounds are formed not only by Ca but also by Mg, and not only by IDP but also by ITP, ATP or ADP I expect that the closer study of these chelates will lead to a deeper understanding of the way in which the energy of the ~P is mobilized and transmitted on to the protein, sheding light on the central problem of muscle the molecular mechanism of mechano-chemical coupling, that is on the way in which the bond energy of the phosphate link is transformed into mechanical energy, motion This problem is not only not answered, it has hardly been asked yet It is believable that, in analogy to the action of polypeptidases, a metal-chelate formation loosens the P-O-P link which then becomes split while its energy appears in the inosine or adenine end of the molecule as excitation energy. In any case, the observation of IDP in muscle gave a tentative

explanation for the activation of the ATP ase by Ca and Mg and brought the deaminases into the picture At which point of the contraction cycle the deamination occures we do not know May be ATP is deaminated first to IDP and is dephosphorylated after May be the order is reverse, or deamination and dephosphorylation occure simultaneously It has been shown by *Banga* and *Joseponts* that muscle contains a protein in the presence of which ATP is deaminated *and* dephosphorylated by myosin *Webster* has shown that there is a deaminase in muscle also for ADP and there may be phosphate transfer between IDP, or CP However this may be, the isolation of the IDP opens hopeful lines for attack on this most basic problem of mechano-chemical coupling, which, together with knowledge of protomyosins may eventually tell us what really happens in contraction What we already know about these protomyosins makes it probable that the folding of the myosin molecules is due to a change in the relative position of these sub subunits which are held together by electropolar forces Such forces could easily be influenced by excited electrons which can alter electronic distributions

What seems to be clear to me is that nothing happens within the contractile system of muscle till actin and myosin come together to form actomyosin, which occurs under influence of excitation This starts up the chemical drama which then has to run automatically to completion, describing a whole cycle It has been shown by *Gasser* and *Hill* more than thirty years ago that the first major change in the physical constants of muscle, in excitation, is an increase in elastic modulus It has been shown by *Weber* that the elastic modulus of actomyosin is considerably higher than that of actinmyosin leaving little doubt that actomyosin formation is the first major event taking place in the contractile system when muscle goes from rest to activity

V Remarks on the "ATP-ase Activity" of Myosin

Much confusion in this field is due to the fact that, in some ways, myosin conforms to the definition of an enz...
ADP and
other
to spl ... tion Work, ADP and phosphate

[4] Hegglin, Fortschritte der Kardiologie

appear as end products of the reaction Similarly, a car produces motion, CO_2 and water out of hydrocarbons and O_2 and is not used up either, but nobody would call it an enzyme

Very often we find the splitting of ATP and the "release of energy" discussed as a separate event which then leads to the "energetization of muscle" by the energy thus released No doubt, energy can be released by splitting ATP but this energy must unfailingly be dissipated as heat, and thus be lost for contraction The only reasonable assumption we can make is that ATP is bound to myosin and forms one unique system with it which decreases its free energy when it goes over into its contracted modification If the system is properly loaded the free energy spent can be converted into work The free energy spent hereby is put into the system in the form of the terminal ∾P of ATP How this energy is spent, we do not know *After* it is spent or, at least, transferred into the protein, the anaemic phosphate has to be detached to make room for a fresh P which carries its wriggle, its "high energy" with it

The series of events in a twitch can thus be put together in the following way in rest actin and myosin are kept apart by the careful balance of attractive and repulsive forces This balance is disturbed by "excitation" (whatever this word may mean) and actomyosin is formed More precisely, ATP-actomyosin is formed, ATP being adsorbed to the myosin This system then goes over into its shortened modification It does so because by doing so it can lose free energy and all systems tend to decrease their free energy, the decrease of free energy being the driving force of all chemical reactions The energy expenditure is paid for by the energy which the cell has put into the ATP molecule when attaching to it its last terminal phosphate The P which thus has lost its wriggle in contraction is split off which makes the energy-balance-sheet tally As shown by *Wood*, ADP (with its three charges), is less effective than quadri valent ATP in producing dissociation of actomyosin, and so the ADP-actomyosin complex does not dissociate though the excitation has passed meanwhile and the original conditions were otherwise restored A complete return to the initial state is achieved when the ADP is rephosphorylated This then pushes actin and myosin-ATP apart, making the myosin molecules stretch out and so we have come back to the state found before contraction, at rest All this runs in our muscles automatically to completion once the process was started but, in principle, there is no reason why the cycle could

not be halted at any point if this is desirable In the clam muscle the process seems to stop in the contracted state and does not proceed till some new impulse makes it go on, so the clam can keep its shell shut for days on end without spending much energy

Various attempts have been made lately to measure the dephosphorylation of ATP in the course of one single contraction in intact muscle *Janke, Davis, Krebs* and *Fleckenstein* as well as *Mommaerts* working with frog muscle, failed to find a parallel and are inclined to conclude that ATP is not the energy donor of contraction while *Munch Petersen*, in Buchthal s Laboratory, as well as *Lange* in Kuschinsky's laboratory found a satisfactory parallel between ATP splitting and contraction So the polls stand 2 2 *Munch-Petersen* justly emphasises the importance of looking after dephosphorylation at the earliest phase of contraction, a point not fully appreciated by all workers Contraction in the twitch muscle of the frog is a very fast process and, accordingly, dephosphorylation has to be fast too and so work on this material is connected with very great difficulties Consequently the negative results obtained carry less weight than positive ones Opposite such negative findings stands the massive fact that ATP produces a complete contraction in the glycerinated muscle developing tension and doing work which is equal to the maximum of what the muscle has done *in vivo* ATP-splitting and tension are parallel *(Weber)* and no other substance has been found yet in muscle to produce contraction, while the tension developed by whole muscle depends on its ATP-concentration (*Borbiro* et al) In order to carry weight, the negative results in relation to ATP should be connected with the demonstration of the substance which would take its place

SH groups are important cogwheels of the muscle machine and if they are blocked there is no contraction and no "ATP-ase activity". This parallel, in no way justifies the assumption that the "ATP-ase" is the horse and contraction the cart. Nor has the distinction between a "pre energetization" and a "postenergetization" much sense Contraction is a cycle which has no two ends and what is postenergetization for one contraction is pre-energetization for the next one

VI. Thermodynamics

Thermodynamics is a *strange science, a logical superstructure* built on three postulates According to the assumptions made we can build different thermodynamic *systems around such complex* machines as a muscle or a watch These systems will have the short coming that they stand or fall with the assumptions made and will not tell us what a watch or muscle really is, once we will know what muscle is, we will no longer need these systems

Thermodynamic reasoning can be more useful in the short run, in the evaluation of certain data, obtained in the experiment, for it can lead us to new experiments and to new data Muscle research being still in the primitive fact-finding stage the services thus ren dered *may be valuable So, for instance, when H Bull* was grinding up elastic data with thermodynamics and found units corresponding to a MW of 40,000 g, and if *Polissar,* using kinetic data arrived at units of corresponding to MW of 43,000 g, or, when *Goodall,* using elastic data was led to units of about one third of this size, they produced numbers which can directly tie in with the experiment How, I will try to illustrate, quoting from my own experience

I have measured to total working capacity of muscle (1949), my measurements being completed later by *Varga* (1950) Supposing, like *Varga (1946),* that *in one contraction one set of* ATP-*molecules* pays for the work done with a 40% efficiency (*Hill,* 1913), it was simple to calculate the number of ATP-molecules involved, and knowing this number and the quantity of actomyosin present it was equally simple to calculate the quantity of actomyosin reacting with one ATP-molecule, transforming its free energy into work This was a matter of a simple numeric calculation, no thermodynamic theory was involved The quantity of actomyosin interacting with one ATP-molecule was found to be 35,000 g, a value very close to *Bull s* and *Polissar's unit 35,000 g of actomyosin were thus supposed to* form one "autone", one functional unit of actomyosin, which converts the energy of one ATP molecule into work The number of autones and ATP molecules in muscle corresponds closely There is only some what more ATP than is needed to provide every autone with one ATP molecule 35,000 g actomyosin contains *12 000* g of L- and 16,000 g of H meromyosin One molecule of L-meromyosin (having a weight of 96,000 g) would thus be built of 8 subunits of 12,000 g Since this quantity contains 3 protomyosin units, *Goodall s* value also

finds experimental support Simple thermodynamics can thus serve as bridge from one experiment to another The whole extensive study leading to mero- and protomyosins was suggested by the "autones" which were supposed to work in an all-or none fashion, since an ATP molecule cannot react half-way

If the contractile matter is built of "autones" working independently in an all or none fashion then from the length of the muscle we can calculate the relative number of units which have contracted and which did not do so, since in a maximum contraction all autones have to be contracted, while in uncontracted muscle none could have done so, in half maximal contraction half of the units had to react, etc With these values in hand we can ask is the reaction of the autones a thermodynamically reversible equilibrium reaction? For if it is, then the relative number of contracted and uncontracted units is nothing but k, the equilibrium *constant* of the reaction We can test this point by picking a thermodynamic equation which contains k (and is valid for *reversible reactions only*) If we substitute in it our experimental values for k and the equation still works then, evidently, the relative number of contracted and uncontracted autones was really a k and the reaction *is* reversible Naturally, we must be careful when trying to measure k and not mix contraction with excitation The glycerinated psoas seems to be an excellent material for this study because its membrane is destroyed and neither excitation, nor relaxation will complicate matters This muscle, when made to contract with ATP at a low temperature, works but very poorly, the poorer the lower the temperature As my and *Varga's* measurements showed, the reaction, experimentally, is perfectly reversible When the temperature of the bath was raised, the tension increased, when it was lowered, the tension went down, there being a well defined relation between temperature and tension Such a *de facto* reversibility makes thermodynamic reversibility probable but does not prove it In *order to test for thermodynamic* reversibility we can pick *van't Hoff's* famous isochore $\Delta F = -RT \ln k$ and substitute for its k the relative number of contracted and uncontracted autones calculated form our experiment. Whether the equation still works can be found out since ΔF can be measured experimentally, R is a constant and T, the temperature, is known ΔF is the free energy change which stands in direct relation to the working capacity which can be expected to be approximately 40% of ΔF So if the reaction is reversible we should be able to calculate k from ΔF and ΔF

from k and check the calculation in the experiment measuring both k and Δ F (k being derived from the length measured isotonically) What we have to do thus is to measure shortening and tension at varied temperatures, put the experimental k and Δ F into the isochore and *see whether it works It worked, leaving little doubt in my mind* that muscular contraction, as we see it, is the sum total of the activity of small units, autones, working in an equilibrium reaction in an all or-none fashion

These simple consideration profoundly influenced our later ex*perimentation As mentioned before*, at a low temperature contraction increased with increasing temperature This it did only up to a point where the contraction reached maximum If temperature was further increased the tension dropped again This change, too, was reversible The mystery was that two straight lines were obtained (an ascending and a descending one) if tension was measured (and plotted against T) while two sigmoids were obtained when shortening was measured That two methods of measurement, isotonic and isometric, which were looked upon as equivalent, should give two such different results (for a straight line and a sigmoid are different in principle) was most astounding *The van't Hoff* isochore gave a simple explanation if k stands for shortening and Δ F for tension, the measurement of the one can give a sigmoid and the other a straight line because the ln comes in between the two and straightens out the sigmoid

It also follows that at a temperature at which the muscle reaches *half-maximal shortening the* Δ *F should still* be *0* and, *accordingly*, the muscle should be unable to do work (or do so only to a small extent owing to a small entropy correction) since half maximal shortening means that every second autone is contracted, the relation of contracted to uncontracted autones is 1 1, thus *k* is 1 and log 1 *is 0 This expectation was born out by the experiment which* conveyed a warning to us "don't make isotonic measurements if you want to know what a muscle is worth, for the muscle may shorten to half-maximum and still its contraction be worth next to nothing, unable to develop tension or do work Isotonic measurement simply makes a fool of you If you want to know what a muscle is worth measure tension, isometrically This warning has since been duly respected and if later experiments have thrown any light on the action mechanism of *digitalis this has been due to the fact that measure*ments were done isometrically, though this involved major experimental difficulties (see chapter VII)

The fact that contraction becomes stronger with increasing temperature while the opposite is true for a warmer milieu suggests that contraction, at a low temperature is dominated by an endothermic, at higher temperature by an exo-thermic reaction which is the "bottle neck" The heats of reaction calculated from the temperature dependence corresponded to the heats of reaction usually observed in proteins The more detailed discussion of these results and the discussion of the entropy calculations based on them would be out of place here What should be pointed out is that the participation of endothermic reactions in contraction is in no way contradictory to the classical studies of *A V Hill* which revieled that there are two heat-outbursts in contraction, an early and a later one Muscular contraction is an involved process, and, similarly to fermentation, involves a great number of reactions which may, partly be endothermic The exothermic reaction which compensates for endothermy is suggested by the descending slope of curves observed at higher temperatures A thermometer, however refined, measures a heat change and does not tell us whether this change was the result of one single elementary reaction or the overall results of two or more heat changes

The thermodynamically reversible nature of muscle contraction is not generally accepted *A V Hill*, in the discussion at the international Physiological Congress of Copenhagen, 1950*, declined it though the following year, with *Abbott* and *Aubert*, he himself made one of the most remarkable discoveries, which is difficult to explain without thermodynamic reversibility What they found was that as muscle, by its shortening, can convert in a twitch chemical energy into work so it can convert work back into chemical energy, if this

-- This was,

elves could

ie strongest

Weber, who

idea of re-

versibility but wanted, all the same, the possibility kept open that the tension developed by the muscle depends on the rate of the splitting of ATP is thus more the result of a steady state than that of a thermodynamically reversible equilibrium of smaller units If this latter assumption would be the correct one then "autones"

* Nature 67, No 4245

have to be given up altogether since in this case their existence would be incompatible with a high efficiency found by *Ulbrecht* and *Ulbrecht* in Weber's laboratory

VII. Excitation and its Transmission

What the physiologist means by "excitation" in a muscle fiber is mostly the depolarisation and collapse of the membrane which, in some way, triggers off actomyosin How it does this, what the links are between membrane and actomyosin – we do not know What we do know is that, according to the nature of the motion which has to be brought about, the depolarisation of the membrane is achieved in different sorts of muscle in a different way

In rapid twitch muscles, like the frog's *sartorius*, the depolarisation is started up at one point of the membrane by "the" motor end plate The local depolarisation thus created becomes self pro gatory and shoots along the membrane persisting at any point for one millisecond This time is too short even for the most mobile ions, the protons, H^+, to go in or out in sufficient numbers to create the concentration differences necessary to trigger off actomyosin formation, and herewith contraction, at least if we do not suppose some very special form of transport, like that Grothus conduction The most reasonable idea in this case, is to think of an electric field as trigger, for the establishment of such a field is instantaneous *Bay*, *Goodall* and the author have shown that the wave of depolarisation, shooting along the membrane, creates a longitudinal electric field, a "*window field*" which has the properties which an electric field should have if it has to act as a trigger its time integral is identical for any point of the cross section, which will say that its action on charges will be the same, whether the point is at the periphery or at the center of the fiber These authors have also shown that 80% of the energy of the depolarisation of the membrane is invested into creating this field and if this field is not the trigger of actomyosin then some other energy source would have to be found for the triggering *If it is the Window Field which upsets the subtle equilibria* in the fiber and brings actin and myosin together, this it could do in two different ways, either by creating concentration differences along cross membranes or else by disturbing the normal distribution of electrons within the contractile proteins In this latter case a

cross field could be expected to act likewise So the Window Field-Theory could not be disproved by showing that a cross field (established by means of electrodes) can also trigger off contraction It could be disproved only by showing that a longitudinal field cannot do this *Sten Knudsen* has produced evidence to this effect but his judgement cannot be accepted as final till some of the possible experimental pit falls in his experiments are not excluded, especially after *Csapo* has found that uterus muscle can be excited to full activity by a longitudinal electric field and produces maximum tension even in presence of 120 mM KCl which completely abolished conduction

It is generally accepted now, greatly due to *Kuffler's* work, that frog muscles contain, at the side of rapid "twitch muscle fibers", also ' slow fibers ' in varying numbers, which serve postural reflexes, have thus to work in a more graded and continuous fashion Such an activity could not be achieved by a propagated wave shooting along the membrane Accordingly, these muscles are excited by a greater number of nerve ending which depolarise the whole membrane simultaneously No Window Field can thus be generated but since these muscles work slowly there is more time available, probably enough to upset the equilibria by changing the ionic concentrations inside the fiber, ions diffusing in and out more or less freely through th[illegible]

[illegible] uction in these muscles too)

The great difference in the working of the slow and fast muscle fibers is nicely born [illegible] depolarisation o[illegible] *Hajdu* et al , 19[illegible] produces contracture, it does not do so in the latter – a reflection of the actual physiological relations

The heart muscle is, in some ways between the twitch muscles and the slow muscles It is similar to the first as far as it has to produce a twitch Accordingly, the excitation is generated at one point, in the sinus and a self propagating wave runs along the membrane of the fibers However, the contraction which has to be produced is a slower one and accordingly, the wave is propagated more slowly and the depolarised state persists longer so there may be time for the diffusion of faster ions The distance to be covered by these ions is considerably smaller than in the body muscle, the diameter of the heart muscle fibers being $^1/_4$–$^1/_6$ of that of body muscle fibers

So it is believable that here, in the heart, fast moving ions like the H^+ are responsible for carrying the message for contraction from the membrane to actomyosin by diffusing out of the fiber through the collapsed membrane As mentioned before, an increase in pH actually can induce actomyosin formation

There are still slower cross striated muscles, like those of the claw of a crab or muscles of clams which may have to stay for long periods in the contracted state So here again the membrane will be depolarised simultaneously and the depolarised state and, with it, also the ionic disturbance created can be kept up indefinitely, keeping on its turn the actomyosin in the associated and contracted state without the expenditure of much energy The same may be true for slow moving smooth muscles In these cases even slower moving ions, like K^+, may be involved

In the authors opinion the clarification of these problems has been held up by the trend to fine "*the*" transmitter of excitation As there is no such thing as "the" muscle (there being as many sorts of muscles as there are sorts of motion), and as there is no such thing as "the" mechanism of depolarisation, so there may be no such thing as "the" transmitter which connects membrane and actomyosin It may be a field in one case, a fast ion in another or a slow ion in the third, or something else* The basic elements available in muscle are, probably, the same in all sorts of muscle but the way in which Nature puts them together and uses them to achieve the varied results it needs, may be different according to conditions

VIII. Remarks on Heart Muscle

Actin and myosin are brought together in contraction by the attractive forces between two proteins These forces are partly electropolar and so depend on the dielectric properties of the medium, in the first place on the concentration of its ions which tend to screen, depolarise these electropolar forces If these forces are screened too well then actin and myosin will not come together at all and there will be no contraction If they are screened too little then the actin and myosin, once united, will be unable to part again and the result will be contracture *Hajdu* has shown on the frog heart that the

* Possibly, in insect flight muscles quick stretches and releases play an important rôle

difference between ionic concentrations, which lead to these two extreme conditions, "no contraction" or "contracture", is remarkably narrow A change of the concentration of (K + Na) by *no* more than 3% is sufficient to bring the muscle from complete inactivity to maximum activity 10% meant the difference between "no contraction" and contracture Thus, if the contraction is triggered off by the wave of depolarisation running along the membrane of the fibers then the response of actomyosin, the tension developed, will depend greatly on the ionic balance inside the muscle

When studying the relation of actomyosin to ions *in vitro* we have to keep in mind that there are considerable differences in conditions in vitro and in *in vivo* *In vitro* we usually suspend a relatively small quantity of actomyosin in a relatively large volume of salt solution In order to induce a significant change in the charges of actomyosin we have to alter the ionic concentration of the medium considerably The situation is different in muscle If we calculate the number of (K + Na) ions and the number of COOH groups in the proteins we find that there are more COOH groups than positive ions Not even every COOH group has an ion to screen it The elimination of every single ion will thus leave one more COO⁻ unscreened and alter effectively the balance of attractive and repulsive forces It will thus not be the *concentration* of ions which *matters but their number*, an expectation born out by *Hajdu's* experiments

There has been a great deal of discussion about whether K *is* free or bound in the muscle fiber It is neither the one *nor the other.* Conductivity measurements showed them to have free mobility and also be readily exchanged by isotopes This, however, does not mean that they could simply diffuse away, being held by the electros[illegible]

[illegible] are released of their bondage Since actin and myosin are brought together by "excitation" and during excitation the membrane is *collapsed*, the ions thus released can freely diffuse out of the *fiber* So in *rhythmically* working muscle, like the heart, K will be lost in every beat *and has to* leak back in the intervall between the two subsequent contractions Consequently, the intracellular (K) and with it the tension developed in contraction will depend on the frequency of *contractions* (*that* is the quantity of the K expelled) and the *length of the* pause during which K leaks back Equally important will be the specific ion permeability of the

So it is believable that here, in the heart, fast moving ions like the H^+ are responsible for carrying the message for contraction from the membrane to actomyosin by diffusing out of the fiber through the collapsed membrane As mentioned before, an increase in pH actually can induce actomyosin formation

There are still slower cross striated muscles, like those of the claw of a crab or muscles of clams which may have to stay for long periods in the contracted state So here again the membrane will be depolarised simultaneously and the depolarised state and, with it, also the ionic disturbance created can be kept up indefinitely, keeping on its turn the actomyosin in the associated and contracted state without the expenditure of much energy The same may be true for slow moving smooth muscles In these cases even slower moving ions, like K^+, may be involved

In the authors opinion the clarification of these problems has been held up by the trend to fine "*the*" transmitter of excitation As there is no such thing as "the" muscle (there being as many sorts of muscles as there are sorts of motion), and as there is no such thing as "the" mechanism of depolarisation, so there may be no such thing as "the" transmitter which connects membrane and acto myosin It may be a field in one case, a fast ion in another or a slow ion in the third, or something else* The basic elements available in muscle are, probably, the same in all sorts of muscle but the way in which Nature puts them together and uses them to achieve the varied results it needs, may be different according to conditions

VIII. Remarks on Heart Muscle

Actin and myosin are brought together in contraction by the attractive forces between two proteins These forces are partly electro polar and so depend on the dielectric properties of the medium, in the first place on the concentration of its ions which tend to screen, depolarise these electropolar forces If these forces are screened too well then actin and myosin will not come together at all and there will be no contraction If they are screened too little then the actin and myosin, once united, will be unable to part again and the result will be contracture *Hajdu* has shown on the frog heart that the

* Possibly, in insect flight muscles quick stretches and releases play an important rôle

and the intracellular (K) and contracture The higher the potential was the lower this (K) had to drop to induce contracture The mem- [illegible] [illegible]nerated for the low (K) There was a [illegible] needed [illegible] to produce contracture, or, [illegible] produced contracture and the potential which could prevent [illegible] So the next question is how can a membrane potential prevent actin and myosin to come together? The membrane potential, while it is on, creates no electric field inside the fiber so how can actin and myosin know about it, what mediates between them?

From the membrane potential we can calculate the relation of intra and extracellular (K^+) The one determines the other Similarly, we can calculate the intra and extracellular (H^+) Potential, (K^+) s and (H^+)-s are interdependent data and a change in the one has to entail changes in the other A high $\frac{(K_i^+)}{(K_e^+)}$ ("i" standing for intracellular, "e" extracellular) means thus a high $\frac{(H_i^+)}{(H_e^+)}$ As we have seen earlier, a high (H_i^+) favours the relaxed state, the dissociation of actomyosin It is thus not unreasonable to suppose that what keeps actin and myosin apart while the membrane potential is intact might be the corresponding high (H_i^+)

All this makes it very tempting to describe, tentatively, a heart beat as follows in the resting fiber the ($K^+ + Na^+$) is such that, in itself, it would induce association and contraction, would the two proteins not be kept apart by the H ions When the membrane collapses in excitation, and H^+-s diffuse out, the break is released, actin and myosin get together and contraction ensues, for once they are together and ATP is present they have to contract

Naturally, the influence of (K) on actomyosin is not "all-or-none It is not "contraction or no contraction", but by a gradual increase in (K^+) the tension developed can be decreased in a graded fashion Whether nature actually makes use of this possibility of regulating the tension developed by its heart muscle fiber altering the specific ionic permeability of the membrane and with the (K^+), we do not know What can be stated is that under pathological or unphysiological conditions the permeability of the membrane can be increased to a degree which is conducive to an increased (K_i^+) which may interfere with contraction There are reasons to believe that the weakness of the heart in infection is chiefly due to such a

membrane which is rebuilt after the excitation has passed The charged groups of the protein will tend to attract enough ions for their complete balancing Naturally, if balanced completely there will be no force left to bring actin and myosin together again So, in the isolated frog heart, the tension developed after a longer pause will be very poor and will rise stepwise with each contraction at the measure as the K is expelled again gradually by the single beats, – a phenomenon discovered by *Bowditch* and called the "Treppe" (Treppe meaning a "staircase" in German*)

The situation will be different in the body and heart muscle The former often is quiescent for long periods to enter suddenly into maximal activity In this muscle the ionic concentrations have thus to be stabilized at the optimum Since body muscle consists of independent muscle fibers, each with its own nerve ending, the tension developed in its contraction can be regulated by altering the number of fibers which are brought to contraction This is not the case with heart muscle which is a syncitium, a network, in which the fibers are connected and have to contract simultaneously Here the qualities of the contraction within the single fibers have to be regulated and adjusted to the functional demand *In vivo* the tension developed by the heart muscle is greatly modified by the adrenaline secreted by the sympathetic, and the ACH secreted by the parasympathetic nerve endings How adrenaline and ACH influence the tension developed by actomyosin we do not know None of the two acts directly on actomyosin Even if they could, the number of their molecules would be too small to influence the more numerous molecules of actomyosin directly There must be an amplifier between the two, the hormones have to act on a more central point which can hardly be anything else than the membrane The fact that we do not understand how they actually act on it is not surprising since we do not understand the membrane at all and still less its relation to actomyosin Not only *changes* of the membrane seem to influence actomyosin but also its *state* seems to have a dominating influence *Hajdu's* experiments seem to give some information about this point He studied the relation between the intracellular (K) and the membrane potential As mentioned, a low (K) tends to keep actin and myosin together and produce contracture *Hajdu* has varied the membrane potential and found a definite relation between this potential

* *Bowditch* did these experiments in Germany in Ludwig's laboratory

muscle membrane. The experiments showed that these substances, digitoxin or strophantin, applied in therapeutic concentrations, actually abolished the staircase and there are reasons to believe that they actually exert their therapeutic activity by restoring the normal degree of permeability In spite of sporadic reports to the contrary I was never able to find a direct action of digitalis like substances on actomyosin which could explain their biological activity, while their action on the staircase is striking indeed It could be shown that the heart of frogs succumbing to an infection, actually fails because of the increased K permeability of its membrane A "dead heart could readily be restored to normal activity by decreasing its (K), by decreasing the (K) of the perfusion fluid or by adding *digitalis* or strophantin to the prefusion fluid These are reasons believe that the failure of the heart was actually due to the increased (K_i^+), the digitalis action to a decrease of this (K_i^+) The heart, if left to itself is able to compensate for the increased K permeability of its membrane only by increasing its frequency This naturally, cuts down also the time available for recovery and sends thus the heart into a vicious circle Digitalis by decreasing the permeability, brings the heart out of this vicious circle, allows it to resume its normal fr

The digitalis is
importan ors fear to
drive
a sick *h*
missing , enabling it not only to work well, but also to relax well One should not hesitate to apply *digitalis* even in mild cases of a weakened function even if there is no active pathological agent present anymore and *weakness is* but the remnant of earlier disease

An analogous influence of the K permeability of the membrane has since been found also in *erythrocytes* in different quarters

Moulin and *Wildbrandt* have *found* lately that, similarly to digitalis the staircase could be *abolished* also by increasing the (Ca++) of the prefusion fluid, and are inclined to *think that* digitalis does not produce its action by *altering the* (K_i^+) *but* by acting on the Ca transport a contention supported *also* by
relation bet-
for fo
does
So it is not surprising to find that an

damage to the membrane and consecutive increase in permeability and intracellular (K^+) and not to a damage done directly to actomyosin Such a condition can easily be produced in the winter frog by its perfusion with Ringer In the winter frog everything is at a low level, adjusted to the low temperature and activity If the heart of this animal is suddenly brought to room temperature and perfused with saline it soon loses substances which are essential for the maintenance of its specific ionic impermeability The heart will now answer a decrease in frequency with a fall of tension, the influx of K being favored by this slow down The longer pauses will give more time to the K^+ s to leak in and the damaged membrane will be unable to keep them out The longer the pause, or the lower the frequency, the poorer the beat, that is, there will be a strong staircase Normal tension can be restored by increasing the frequency which gives more chance to the heart to get rid of its excess K a definite amount of it being pushed out in every bear Tension can also be increased by lowering the temperature, which favours the expulsion of K The summer frog does not show this rate dependence of tension, has no staircase, being tuned to a high activity and being well provided with all the essentials necessary for maintaining it

The heart of the winter frog with the great frequency- or temperature dependence of its tension offers a wonderful test object for substances which can increase the ability of the fibers to keep the K out It was found by *Hajdu* and the author (1952) that normal serum contains such substances, the activity of which declares itself in the abolition of the staircase, making the tension independent of frequency In the presence of these substances the heart will be able to develop maximal tension even after a pause as long as 60 seconds *or at a correspondingly low frequency The solubility of these* substances of serum suggested a steroid character and it was found that steroids, like DOC or progesterone actually could produce this effect though they produced it only in unphysiologicaly high concentrations The corresponding substances of serum had to be much more active, and they readily produced contracture if their concentrations was increased too much decreasing the (K_i^+) beyond a critical level which could no more be compensated by the membrane

Digitalis glucosides and related substances are chemically related to steroids, being phenanthrene derivates This suggested the question whether the heart glucosides do not exert their therapeutic action by restoring the normal K impermeability to the damaged

The electron microscopic pictures of this review were taken by *D E Philpott* The black lines mark one micron. Most sections were osmium stained, the specimens being fixed by neutral buffered osmic acid and embedded in methyl acrylate

The following abbreviations will be used

ATP = Adenosine-tri phosphate
ADP = Adenosine-di phosphate
AMP = Adenosine-mono-phosphate
ITP = Inosine-tri phosphate
IDP = Inosine-di phosphate
CP = Creatine phosphate
A = Angstrom, 10^{-8} cm
~P = high-energy phosphate
EM = Electron Microscope, Electron Microscopic, Electron Microscopy, or Electron Microgram.
UV = ultra violet light
(K^+) = K ion concentration

References

Reviews and key references are marked with an asterisk

[illegible] Proc roy Soc B *137* 86, 1951

Banga I, and *A Szent-Györgyi* Studies of the Inst of Med Chem Univ Szeged *I*, 5 S Karger Basel/New York *1941/42*
Banga I, and *G Josepovits* Hung acta physiol *I*, 90, 1947
Bendall J R. Proc roy Soc B *142*, 409, 1954
Borbiro, M, and *A Szent-Györgyi* Biol Bull *96*, 162, 1949
Bozler E Amer J Physiol *167*, 276, 1951, *168*, 760 1952, J gen. Physiol *38*, 149, 1954
Boyle P J, and *F J Conway* J Physiol *100*, 1, 1941
Bull, H B Quat Bull Northw Univ *20*, 175, 1946
Csapo, A Nature *173* 1019 1954
Engelhardt V A, and *M N Ljubimowa* Nature *144*, 668, 1939
Erdös T Studies of the Inst of Med Chem Univ Szeged 3 51 S Karger, Basel/ New York 1943
Falk G and *R W Gerard* J cell comp Physiol *43*, 393, 1954
Fleckenstein, A, *J Janke*, *R E Davis* and *H A Krebs* Nature *174*, 1080, 1954
Fleckenstein, A *J Janke* *G Lechner* and *G Bauer* Pflügers Arch ges Physiol *259*, 246, 1954
Gasser S H and *A V Hill* Proc roy Soc B 96, 398, 1924
[illegible]

[illegible]
Hajdu S., and *A Szent-Györgyi* Amer J Physiol *168*, 159, 1952, *168*, 171, 1952, Enzymologia 16 392 1954

increase of (Ca) in the perfusion fluid should have the same effect as digitalis and render the membrane more impermeable to K. This action may be instantaneous, since the frog-heart has a sponge-like structure and little time is needed for the Ca to reach the membrane of the different fibers. So if Ca is added to the Ringer and the heart is stopped, the first beat after the prolonged pause may be found to be just as good as the last one preceding it, no chance having been given to the K to use the long pause to leak in, the membrane having been rendered impermeable.

Hajdu and the author made no attempt to tell what digitalis actually does to the membrane on the molecular level. *Loewi's* experiments strongly suggest that, somehow, this action is connected with Ca. All this, however, does not invalidate the conclusion that digitalis (and possibly Ca) alter the tension, that is act on actomyosin (which is directly responsible for the development of this tension) by altering the intracellular (K^+) (and with it also the pH). That digitalis did not does not improve the working of actomyosin by acting solely on the membrane itself this is shown by the fact that once the heart is working poorly (i.e. an unfavourable intracellular ionic millieu has been established), digitalis develops its therapeutic effect but very gradually, needs time. The quantity of K ejected by a heart in a single beat is small (127 micromole) and so a definite number of beats is needed to bring the intracellular (K) down to the optimal level again.

A very painful gap in our knowledge concerns the membrane potential in all these varied conditions, which gap is evidently due to the great methodical difficulties of measurements in single fibers. So, at the moment, we have to supplant, at many points, measurement with speculation, if we want to make a picture of what actually could happen. But the lack of information about membrane potentials is not the only gap in our knowledge. As I tried to bring out in this review, muscle, in many ways, is still a mystery. But in spite of all incertitudes the darkness is gradually clearing and the doctor who stands at the bed-side of his patients trying to alleviate their suffering, and the research-worker who studies actomyosin, ions or potentials in his laboratory, approach one another more and more, day by day.

the main dynamo of energy production appears to operate in animal tissues, in invertebrates, in micro-organisms, molds, and in plant material It has been found to operate in skeletal muscle, liver, kidney, mammary gland, the lens of the eye and in heart muscle The universal existence and the uniformity of this energy producing metabolic cycle demonstrates that all living matter relies on similar processes for its energy production, and that it is in the liberation of energy that organ differs from organ and species from species It appears, therefore, that there are no large differences in the metabolic organization of the heart from other organs, but possibly only changes in degree, which adapt the heart to its particular task It is not surprising that the enzymatic activity concerned with energy production in skeletal muscle is low as compared to heart muscle

Thus far, mention has only been made of the processes within the cell which are responsible for the production and transfer of energy The substrate which is shunted through these common metabolic channels is derived from carbohydrates, proteins and fats The question that have to be answered are What foodstuffs feed the energy dynamo of the heart? In what proportion does the hart use them? What general conclusions on the mechanism of disturbed cardiac action can be drawn from changes in the utilization of foodstuffs by the heart?

It is in this field that some of the greatest advances have been made within recent decades Metabolism of heart muscle has been studied in tissue slices, on the isolated heart in vitro, and finally in the intact heart of animals or humans Each of these methods has certain advantages and disadvantages Using tissue slices, the stepwise fate of foodstuffs through the metabolic pathways can be followed, particularly if radio-isotopes are used But there is never any real proof that processes observed in these unnatural conditions actually take place in the intact organism In studies on the whole heart kept al[illegible]

[illegible] have the disadvantage that the individual catalytic enzyme systems cannot be individually explored But in vivo studies have the advantage that they are carried out in the whole organized system and under physiological conditions

The technique employed in the study of cardiac metabolism in the intact human and animal is based on catheterization of the

From the Department of Experimental Medicine, The Medical College of Alabama Birmingham, Alabama

Disturbances in Myocardial Metabolism

By RICHARD J BING

Metabolism may be defined as the chemical changes in the living cells, by which energy is provided for vital processes and activities Thus, metabolism includes both energy producing and energy liberating mechanisms The primary process connected with energy production is through the oxidation of foodstuffs Oxidation *of foodstuffs is a stepwise process which, being diverse for various* foodstuffs in its early phase, is quite uniform as the substrates reach the final stages of energy production Biochemists have shown that the original foodstuffs, carbohydrates, fats, and proteins, are mostly broken down to a very simple compound an acetate This acetate (a two carbon molecule) becomes linked to the radical (the thioester) of a coenzyme A, to form the "active acetate" or acetyl coenzyme A From this common relay station, the substrate is shunted through *the main process connected with energy production, the tricarboxylic* acid or Krebs cycle During aerobic oxidations within this cycle, 36 high-energy phosphate compounds in the form of adenosine triphosphate (ATP) are formed This represents a veritable powerhouse of energy, since the free energy of hydrolysis of the terminal phosphate of ATP furnishes the energy of about 14,000 calories per mol This high energy phosphate represents the link between energy production and utilization, since ATP appears to be intimately connected with contraction of muscle The tricarboxylic cycle,

---

Please quote this article as follows
Bing R J Disturbances in Myocardial Metabolism Adv Cardiol *1*, 52–64
S Karger Basel/New York *1956*

a high fat intake, suggesting the possibility of storage within the heart muscle It is likely that storage of fatty acids constitutes an effort of the heart to guard its energy production against a sudden decline in fuel supply, primarily of carbohydrates The human heart also extracts considerable quantities of amino acids and after infusion of a protein hydrolysate, as much as 40% of the total oxygen uptake of the heart can be accounted for by aerobic metabolism of amino acids

Work on the human heart, using the technique of intubation of the coronary sinus, therefore has indicated that the heart can utilize lactate, pyruvate, fatty acids, ketone bodies, and amino acids This illustrates the great versatility of the myocardium in the use of its fuel supply It is likely that the relationship between utilization of carbohydrates and non-carbohydrate material is influenced by their relative availability and by the ability of the enzyme systems of the heart to catalyze carbohydrates

Disturbances in Myocardial Metabolism

The technique of catheterization of the coronary sinus has been of value in investigating disturbances in myocardial metabolism Metabolism was previously defined as the sum of chemical changes in the living cell by which energy is provided for vital processes We may broaden this definition to include under metabolism not only energy production, but also utilization, consequently, disturbances in the metabolism of the heart may manifest themselves in energy production connected with the oxidation of foodstuffs, they may also be located in processes connected with energy utilization and liberation Abnormal myocard[illegible] may be so subtle that they do not become apparent with the methods which rely only on determination of substrates in coronary arterial and vein blood All in all the evidence for the localization and nature of the metabolic defect within energy production is quite indirect using the method of coronary sinus catheterization The localization of disturbances within energy liberation is also a difficult task Energy liberation

coronary sinus The value of catheterization for the determination of cardiac metabolism has been of recent date In 1946 it was noticed that the tip of the catheter could be introduced into the coronary sinus The possibility of obtaining samples of coronary vein blood from the coronary sinus opened a whole series of investigations In the first place, the blood flow through the coronary vascular bed could now be determined in man In addition, by comparing the concentration of various foodstuffs in arterial and coronary vein blood, the usage and extraction of various foodstuffs and of oxygen by the human heart could be measured Thus, for the first time the calculation of the mechanical efficiency of the human heart was possible Further, the relative contribution of each of these metabolites to the oxidative metabolism of the heart could be calculated

Since this is primarily a discussion of disturbances in cardiac metabolism, the results obtained on the normal heart will be discussed briefly only as far as their knowledge is necessary for an understanding of the disturbed mechanisms in disease Using catheterization of the coronary sinus, it could be shown that the blood flow through the heart muscle is only a relatively small percentage of the total output of the heart (about 8–10%) In contrast, the kidney receives about 25% of the total cardiac output The heart is a working muscle, constantly demanding oxygen, this demand for oxygen is expressed in the large amount of oxygen which the heart muscle extracts from arterial blood The oxygen extraction is almost maximal even in the normally working heart muscle Since the extraction of oxygen is almost maximal at "rest", the only means on which the heart can rely to increase its oxygen uptake is through an increase in coronary flow When, for some reason, such as narrowing or obstructing one or more coronary arteries, the flow of blood to the heart muscle cannot increase, the resulting oxygen lack in heart muscle can produce the symptoms of coronary insufficiency with pain on exertion being the predominant complaint

Using catheterization of the coronary sinus, it was shown that the human heart can utilize considerable quantities of carbohydrates, fatty acids, ketone bodies and amino acids Assuming complete oxidation of carbohydrates, the aerobic metabolism of the food stuffs in man could count for only approximately 35% of the total myocardial oxygen uptake The main contribution to the oxidative metabolism of the heart therefore comes from non carbohydrate material Myocardial uptake of fatty acids is particularly great after

a high fat intake, suggesting the possibility of storage within the heart muscle It is likely that storage of fatty acids constitutes an effort of the heart to guard its energy production against a sudden decline in fuel supply, primarily of carbohydrates The human heart also extracts considerable quantities of amino acids and after infusion of a protein hydrolysate, as much as 40% of the total oxygen uptake of the heart can be accounted for by aerobic metabolism of amino acids

Work on the human heart, using the technique of intubation of the coronary sinus, therefore has indicated that the heart can utilize lactate, pyruvate, fatty acids, ketone bodies, and amino acids This illustrates the great versatility of the myocardium in the use of its fuel supply It is likely that the relationship between utilization of carbohydrates and non-carbohydrate material is influenced by their relative availability and by the ability of the enzyme systems of the heart to catalyze carbohydrates

Disturbances in Myocardial Metabolism

The technique of catheterization of the coronary sinus has been of value in investigating disturbances in myocardial metabolism Metabolism was previously defined as the sum of chemical changes in the living cell by which energy is provided for vital processes We may broaden this definition to include under metabolism not only energy production, but also utilization, consequently, disturbances in the metabolism of the heart may manifest themselves in energy production, connected with the oxidation of foodstuffs, they may also be located in processes connected with energy utilization and liberation Abnormal myocardial extraction of foodstuffs suggests that the disturbances occur within mechanisms concerned with energy production However, the finding of normal extr-

[illegible] abolism may be so subtle that they do not become apparent with the *methods which rely only on determination* of substrates in coronary arterial and vein blood All in all, the evidence for the *localization* and nature of the metabol- defect within energy prod- [illegible]
of coronary sinus cath- [illegible]
within energy liberati [illegible] energy liberation

of the heart muscle takes place in the contractile proteins of the heart muscle This is a complex structure, composed of a series of proteins which are subject to a combination of enzymes and electrolytes The search for the exact location of the deficiency is complicated and involved, and cannot be carried out on the intact heart

Table 1 *Disturbances in Myocardial Metabolism*

I Disturbances in energy production with reduced cardiac efficiency
  A *Beri Beri heart disease*
  B Myocardial ischemia and anoxia
    1 Hemorrhagic shock
    2 Coronary occlusion
    3 Ventricular fibrillation
    4 Hypothermia
II Disturbances in energy production without decreased cardiac efficiency
  A Diabetes
III Disturbances in energy utilization with reduced cardiac efficiency
  A Congestive failure

Table 1 shows that the disturbances in cardiac metabolism have been divided into those of energy production and of energy liberation and utilization Subdivisions were made depending on whether the mechanical efficiency of the heart is altered The *mechanical efficiency of the heart represents the percentage ratio* of the work of the heart to the oxygen usage of the heart expressed in energy units Efficiency of the normal left ventricle of man is approximately 25%, or 25% of the chemical energy is converted into useful work of contraction Therefore, a fall in efficiency could result from a decline in cardiac work or an increase in oxygen usage by the heart In most clinical conditions, myocardial efficiency declines because of a fall in cardiac work and not because of an *increase in the myocardial oxygen consumption*

This discussion will not deal with all the disturbances in cardiac metabolism enumerated in table 1 Most of these have been covered by the present author in recent reviews on myocardial metabolism This review will deal primarily with the problem of myocardial ischemia and anoxia, and with metabolic studies of cardiac metabolism of patients in congestive failure

Myocardial Ischemia and Anoxia

Myocardial ischemia can be considered as a separate metabolic entity, because the stimulus for the metabolic alterations and the

metabolic response of the heart muscle are quite similar, varying only in degree with the severity of ischemia For example, in hemorrhagic shock the degree of ischemia is relatively minor, the metabolic changes are few In embolization of the coronary arteries with plastic spheres, myocardial ischemia and the metabolic changes are more pronounced The most severe changes are seen in ventricular fibrillation

Hemorrhagic Shock Many reports in the literature have suggested a myocardial component in hemorrhagic shock There is no question that the coronary flow, and therefore the myocardial oxygen usage, is reduced during both oligemic and normovolemic phases of shock Myocardial efficiency is reduced because the cardiac work is decreased proportionately more than the myocardial oxygen consumption The reduction in cardiac output during oligemia leads to stagnant anoxemia, with a resultant increase in peripheral extraction of blood Many of these changes in the blood persist after retransfusion of the blood (during normovolemia) These changes in blood point toward the fact that certain enzyme systems of the peripheral tissues are affected during hemorrhagic shock Findings obtained with coronary sinus catheterization suggest that some of these changes also occur in heart muscle The most significant change in myocardial metabolism is the diminution in myocardial pyruvate usage with an actual increase in that of lactate In most instances pyruvate levels in coronary vein blood exceed those of arterial blood in both oligemic and normovolemic shock The myocardial extraction and usage of glucose are reduced Consequently diminished myocardial pyruvate extraction occurs simultaneously with increased myocardial lactate extraction The fact that the heart is in negative myocardial pyruvate balance suggests that there is interference with the decarboxylation of this substrate, possibly due to disturbed cocarboxylase activity The coenzyme is destroyed under anaerobic conditions and its disappearance is thought to result from its dephosphorylation Therefore, in hemorrhagic shock the myocardial block is identical with that encountered in beri beri heart disease However, in the former, cocarboxylase is destroyed because of anoxia, while in beri beri heart disease its formation is diminished because of absence of adequate dietary thiamin The fact that lactate usage by the heart is not interfered with in hemorrhagic shock, indicates that under these conditions the heart muscle is not forced to rely on anaerobiosis for energy production In con-

of the heart muscle takes place in the contractile proteins of the heart muscle This is a complex structure, composed of a series of proteins which are subject to a combination of enzymes and electrolytes The search for the exact location of the deficiency is complicated and involved, and cannot be carried out on the intact heart

Table 1 *Disturbances in Myocardial Metabolism*

- I Disturbances in energy production with reduced cardiac efficiency
  - A Beri Beri heart disease
  - B Myocardial ischemia and anoxia
    - 1 Hemorrhagic shock
    - 2 Coronary occlusion
    - 3 Ventricular fibrillation
    - 4 Hypothermia
- II Disturbances in energy production without decreased cardiac efficiency
  - A Diabetes
- III Disturbances in energy utilization with reduced cardiac efficiency
  - A Congestive failure

Table 1 shows that the disturbances in cardiac metabolism have been divided into those of energy production and of energy liberation and utilization Subdivisions were made depending on whether the mechanical efficiency of the heart is altered The mechanical efficiency of the heart represents the percentage ratio of the work of the heart to the oxygen usage of the heart expressed in energy units Efficiency of the normal left ventricle of man is approximately 25%, or 25% of the chemical energy is converted into useful work of contraction Therefore, a fall in efficiency could result from a decline in cardiac work or an increase in oxygen usage by the heart In most clinical conditions, myocardial efficiency declines because of a fall in cardiac work and not because of an increase in the myocardial oxygen consumption

This discussion will not deal with all the disturbances in cardiac metabolism enumerated in table 1 Most of these have been covered by the present author in recent reviews on myocardial metabolism This review will deal primarily with the problem of myocardial ischemia and anoxia, and with metabolic studies of cardiac metabolism of patients in congestive failure

Myocardial Ischemia and Anoxia

Myocardial ischemia can be considered as a separate metabolic entity, because the stimulus for the metabolic alterations and the

it is quite likely that the metabolic changes observed result from a sudden decline in coronary flow, no statistical correlation exists between the height of the mean arterial pressure and the myocardial extraction of these metabolites In addition to the rapid changes in myocardial extraction of substrates, as reported from this laboratory, embolization results in more prolonged disturbances within the heart muscle, as illustrated by a rise in arterial concentration of transaminase It has been shown that the serum level of glutamic oxalacetic transaminase rises significantly following acute myocardial infarction In contrast to the immediate changes in the coronary vein concentration of smaller molecules, the rise in blood transaminase levels occurs eight hours after embolization Apparently coronary occlusion results first in changes in myocardial extraction of substrates of small molecular size, as necrosis of heart muscle progresses, larger molecules are released into the blood stream from the damaged muscle cell

Ventricular fibrillation produced by electric shock results in severe changes in myocardial metabolism In some instances, the coronary vein concentration of glucose exceeds that in arterial blood by more than 20 mg per cent and immediately following the onset of ventricular fibrillation the concentrations of lactate, pyruvate and ketones are also considerably higher in coronary vein than in arterial blood The rise of potassium in coronary vein blood is probably the result of increased permeability of the cell membrane while the negative myocardial sodium balance may result from the escape of this ion from cells of the Purkinje system Increased content of inorganic phosphorus in coronary vein blood is also frequently observed in these experiments In all likelihood, certain coenzymes like ATP are maintained in their phosphorylated form only as long as active oxidation is assured As soon as oxidation is arrested, the co-enzymes break down and the process becomes irreversible unless oxidation takes place before this has occurred

Cardiac Metabolism in Congestive Failure

Accumulation of information regarding the metabolic processes in the heart muscle of human subjects with congestive failure has been hampered by lack of suitable techniques for studying the problem in the environment under which it develops and under which it continues to progress Most previous studies of the meta-

trast, anaerobiosis occurs in other tissues since lactate concentration of arterial blood is elevated The threshold stimulus, resulting in glycolysis is probably greater in cardiac than in skeletal muscle Under the conditions of hemorrhagic shock, glycolysis plays no role in energy-producing mechanisms of heart muscle

Experimental Coronary Occlusion and Coronary Shock When plastic spheres are injected directly into the coronary arteries through a special catheter, inserted into the carotid artery of a dog, a significant decline in peripheral arterial pressure, coronary flow and coronary output occurs The fall in cardiac output is the reflection of increased systemic arteriovenous oxygen difference and the diminution in myocardial oxygen consumption is the result of reduced coronary blood flow As in hemorrhagic shock, the myocardial extraction of oxygen does not change, despite a significant fall in coronary blood flow This is in line with previous observations, that within limits, changes in coronary blood flow rather than myocardial oxygen extraction are responsible for alterations in myocardial oxygen consumption In contrast, ventricular fibrillation results in a significant diminution in myocardial oxygen extraction

The metabolic changes following embolization of coronary arteries are severe Statistical comparison of the averages of the control observation and averages of data obtained following embolization reveal a significant diminution in myocardial extraction of carbohydrates In many instances the myocardial balances of glucose, lactate and pyruvate become negative This illustrates the severity of the damage to energy-producing mechanisms It is likely that here, too, the changes in pyruvate extractions are the result of destruction of cocarboxylase The appearance of an increased amount of glucose in coronary vein blood is more difficult to interpret It is likely that an increase in permeability of the cell membrane brought about by the circulatory changes is responsible

In contrast to hemorrhagic shock, glycolysis is present following embolization of the coronary arteries, the lactate extraction by the heart is diminished, and concentrations of lactate in coronary vein blood often exceed those in arterial blood

A characteristic feature of the metabolic changes observed after embolization of the coronary arteries is their short duration Many of the changes in myocardial extraction observed persist for several minutes only Frequently the negative myocardial substrate balances become positive despite persistent arterial hypotension Although

Substrate utilization appeared to be equally normal No significant difference in myocardial usage of any of the basic foodstuffs could be demonstrated in patients with congestive failure, in patients with heart disease without failure, and in normal individuals The similarity of the pattern of foodstuffs utilization was further confirmed by data on the respiratory quotients, which showed similar mean values in all three groups

If myocardial metabolism in human subjects is predominantly an aerobic process and energy is produced by the oxidative catabolism of substrate, it should be possible to use oxygen consumption as an index of energy production In order to make valid comparisons in this manner, it must be demonstrated that first, the same type of fuel is consumed by the normal and failing heart, since the energy equivalent of oxygen varies according to the type of foodstuffs catabolized, and second, that no energy is derived from anaerobic mechanisms or that the amounts so derived are equal in both failing and normal hearts

The first question has already been answered, since it has been shown that the pattern of foodstuff usage in congestive failure is not altered sufficiently to have any effect on total quantity of energy released by oxidative catabolism The second question is more difficult to answer However, evaluation of lactate metabolism in patients with congestive failure, and consideration of previous work in experimental animals, permits certain conclusions on the possible role of anaerobiosis as a means of energy production in heart muscle

Since the myocardium is continuously active, sufficient oxygen and respiratory enzymes are available to permit a high rate of anaerobic metabolism Skeletal muscles, in which activity usually alternates with periods of rest, are less well endowed with oxidative enzyme systems When skeletal muscles become active, glycolysis takes place in an effort to fulfill the energy requirements Since no immediate oxygen is required, glycolysis provides a method for producing energy during hypoxia. Following cessation of activity or restoration of oxygen supply, oxygen consumption proceeds at a rate in excess of immediate energy requirements until glycogen stores have been replaced and surplus lactic acid consumed The oxygen required for this purposes is "the oxygen debt"

What evidence is there of glycolytic processes in the heart muscle? The findings from this and other laboratories of a signi-

bolism of the failing heart have utilized either the isolated heart-lung preparation, or a pump-oxygenator system, or more recently, intubation of the coronary sinus While extremely valuable, the information obtained by such methods is not necessarily applicable to congestive heart failure in man, or at least is subject to considerable misinterpretation when analogies are attempted Catheterization of the coronary sinus has provided a means of not only gathering data which would otherwise be unobtainable, but also of conducting the study of congestive failure under physiologic conditions with normally operating nervous and hormonal regulatory mechanisms

In order to arrive at statistically reliable conclusions concerning metabolic events in the heart of patients with congestive failure, it is necessary to have a series large enough to mitigate the effect of considerable scatter of the individual observations In view of these considerations, a study was undertaken in this laboratory to provide statistically valid data which could be used to aid in resolving the following problems 1 Is there any difference in the amount of oxygen consumed by equal weights of normal and failing human heart muscles? 2 Is the failing heart deficient in its ability to utilize any of the basic foodstuffs consumed by the normal heart? 3 Is there any evidence of anaerobic myocardial metabolism in congestive heart failure? 4 Is the reduced efficiency of the failing heart due to deficient energy production or inefficient energy utilization? To accomplish this purpose, results were obtained by catheterization of the coronary sinus in 20 patients with congestive heart failure of the common etiologies The data were then compared with similar findings obtained in two control groups, one consisting of subjects with entirely normal hearts, and the other of patients with known heart disease but without congestive failure

The results of these studies indicate that in congestive failure, the myocardial oxygen consumption does not differ from that obtained in normal individuals Patients with congestive failure have a lower average coronary flow but a slightly higher myocardial oxygen extraction than do the normals Calculations of the myocardial oxygen consumption from this data give values of 9 1 cc per 100 g per minute in the normals, and 9 2 per cc per 100 g per minute in the patients with left ventricular failure It was therefore concluded that the oxygen consumed by equal weights of heart muscle was the same in both groups

of the heart as calculated from oxygen consumption It is likely, however, that when in congestive failure the work of the heart is increased, glycolysis takes place, making it difficult to calculate total energy production from oxygen consumption of the heart muscle The inefficiency of the glycolytic process as a means of energy production could partially explain the diminished ability of the heart in subjects with congestive failure to increase its output during exercise

The studies performed in this laboratory therefore indicate that no appreciable difference exists between the normal and the failing human heart in either oxygen consumption or the pattern of substrate utilization, at least under basal conditions It may be concluded, therefore, that there is no difference in energy production for equal rates of normal and failing heart muscle Since the mechanical work performed is normal or decreased the failing heart must be deficient in its ability to utilize energy for effective muscular contraction It is likely that the deficiency resides within the contractile proteins of heart muscle

The findings obtained on the effect of digitalis on the metabolism of the human heart are in agreement with this interpretation Cardiac glycosides appear to produce no significant change in myocardial oxygen consumption or in total foodstuff utilization of the human heart This suggests that the improvement in work capacity of the failing heart, resulting from the use of cardiac glycosides must be the result of their action on energy liberation, or more specifically, it must result from their effect on the contractile proteins of failing heart muscle

Bibliography

I Papers Published on this Subject not from this Laboratory

Krebs H A The tricarboxylic acid cycle Chemical Pathways of Metabolism Vol I, p 109 Academic Press Inc New York 1954

Lehninger A L Oxidative phosphorylation The Harvey Lectures Series XLIX p 176 1953–1954 Academy Press Inc by Harv...

... Circulation Res *I* 511 1953

Ochoa S J Biochem. *155* 87, 1944

Visscher M D and *A G Mulder* Amer J Physiol *94* 630 1930

ficantly increased blood lactate concentration in patients with congestive failure suggest that tissue oxygenation is inadequate for optimal aerobic energy production In contrast to skeletal muscle, normal cardiac muscle is apparently able to respond to increased work demands by an increase in aerobic metabolism without resource to glycolysis Numerous observers have reported studies in experimental animals demonstrating that the myocardium does not contract a significant oxygen debt during increased work However, it is likely that the apparent difference in energy producing mechanisms between heart and skeletal muscle is quantitative rather than qualitative, since under conditions of marked hypoxia the lactate concentration of coronary sinus blood may exceed that of arterial blood indicating the presence of significant glycolyses in heart muscle

From consideration of the glycolytic processes in the skeletal muscle, and from lactate metabolism of the acutely ischemic heart, it is inferred that if anaerobiosis occurs in cardiac muscle of human subjects with cardiac failure, it should be detected first by diminished extraction of lactate from coronary blood As energy demands increase or oxygen supply diminishes, lactate production should increase until the rate of production exceeds the rate of utilization, at which point the concentration in coronary venous blood should exceed that in arterial blood Since in the present study the subjects were in nearly basal condition and no evidence of decreased oxygen consumption was found, only minimal changes in myocardial lactate metabolism would be expected

However, results of the data indicate that glycolysis may actually occur in the hearts of some of the patients with congestive heart failure This assumption is based on the finding that despite significantly increased arterial lactate concentration in the patients with failure, myocardial extraction of lactate is not elevated Analysis of individual observation demonstrates further that diminished lactate extraction is evident chiefly in those subjects with a higher arterial lactate level In normal individuals, the myocardial usage of lactate is a function of its arterial concentration The findings, therefore, may be interpreted as indicating a relative diminution in the utilization of lactate by the heart muscle

In spite of the suggestive evidence for myocardial anaerobiosis in some of the patients with congestive failure, it is unlikely that the amount of energy liberated by glycolysis under normal conditions is sufficient to alter substantially the total energy production

The Adrenergic-Cholinergic Control of Cardiac Metabolism and Function

(Physio-Pathological and Clinical Aspects)

By W RAAB*

Introduction

Modern medicine is passing through its "Golden Age" of spectacular and unprecedented progress to which cardiology has contributed its impressive share in the fields of cardiac surgery, hemodynamics and diagnostic measuring techniques Yet, the pathogenesis of the primarily functional and degenerative heart diseases is still largely shrouded in the fog of incomprehension

Over the decades, the founders of traditional, orthodox clinical cardiology have built a mighty fortress of originally fruitful but by now partly out-dated mechanistic concepts and, firmly entrenched behind the thick walls of strictly non-chemical thinking, their faithful disciples put up a valiant resistance against the extramurally besieging but poorly organized forces of the infidels physiologists, biochemists, biophysicists, and even a few rebellious clinicians Upon the ramparts flies the banner of "*Coronary Flow*" as the supposedly all explanatory cardinal feature of functional and degenerative car-

---

* Professor of Experimental Medicine, Head of Cardiovascular Clinical Research Unit University of Vermont College of Medicine, DeGoesbriand Memorial Hospital, Burlington Vermont USA

Please quote this article as follows
Raab W The Adrenergic-Cholinergic Control of Cardiac Metabolism and Function Adv Card vol 1, 65–152 S Karger, Basel/New York 1956

Peters, J P Ann N Y Acad Sci *56*, 127, 1952
Hackel, D B, *W T Goodale* and *J Kleinerman* Amer Heart J *46*, 883, 1953
Wiggers, C J Physiology of Shock Harvard University Press, Cambridge, Mass, 1950
Govier, W M, and *C M Greer* J Pharmacol exp Therap *72*, 321, 1941
Ochoa, S Biochem J *33*, 1262, 1939
Agress, C M, *M J Rosenberg*, *H I Jacobs*, *M H Binder*, *A Schneiderman* and *W G Clark* Amer J Physiol *70*, 536, 1952
Stadie, W C Physiol Rev *34*, 52, 1954
Starling, E H The Linacre Lecture on the Law of the Heart, given at Cambridge, 1915 Longmans, Green & Co, London 1918
Visscher, M D, and *E H Starling* J Physiol *62*, 243, 1927
Wollenberger, A J Pharmacol exp Therap *97*, 311, 1949

II Papers Published on this Subject from this Laboratory

Bing, R J, *M M Hammond*, *J C Handelsman*, *S M Powers*, *F C Spencer*, *J E Eckenhoff*, *W T Goodale*, *J H Hafkenschiel* and *S S Kety* Amer Heart J *38*, 1, 1949
Bing, R J, *A Siegel*, *I Ungar* and *M Gilbert* Amer J Med *16*, 504, 1954
Bing, R J, *A Siegel*, *A Vitale*, *F Balboni*, *E Sparks*, *M Taeschler*, *M Klapper* and *W S Edwards* Amer J Med *15*, 284, 1953
Bing, R J Metabolism of the heart The Harvey Lectures Series L, 1954–1955 (*in* print) Academy Press, Inc, by Harvey Society under auspices of New York Academy of Science
Unger, I, *M Gilbert*, *A Siegel*, *J M Blain* and *R J Bing* Amer J Med *28*, 385, 1955
Bing, R J, *R Heimbecker* and *W Falholt* Amer Heart J *42*, 483, 1951
Bing, R J, and *M Taeschler* Cardiologia *21*, 382, 1952
Bing, R J Bull N Y Acad Med *27*, 407, 1951
Bing, R J, *F M Maraist*, *J F Dammann jr*, *A Draper*, *R Heimbecker*, *R Daley*, *R Gerard* and *P Calazel* Circulation *2*, 513, 1950
Taeschler, M, and *R J Bing* Circulation Res *1*, 129, 1953
Blain, J M, *H Schaefer*, *A L Siegel* and *R J Bing* Myocardial metabolism in congestive failure Amer J Med (in press)
Bing, R J Cardiac Catheterization Henry Ford Hospital, International Symposium on Cardiovascular surgery W B Raunders Co, Philadelphia 1955

Author s address Dr R J Bing,
Department of Exp Medicine,
The Medical College of Alabama,
Birmingham 3, Ala (USA)

problems, not because they give promise of immediate value to the human race, but because they make an irresistible appeal by reason of an inner beauty."

I. PHYSIO-PATHOLOGICAL FEATURES

1. Cardiac Innervation

[illegible] (fig. 1).

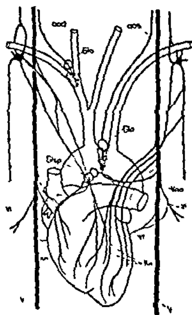


Fig. 1 Distribution of the cardiac nerves (after *A. Jarisch* and *Y. Zotterman*)

T[illegible]

diac pathology, tattered by inconsistencies but still the dominant symbol of unshakeable conservativism

Only three years ago, *R Hegglin* (262) deplored the nearly complete disregard of myocardial metabolism by the clinical textbooks and pointed out that "clinical cardiology is still based almost entirely upon pathological anatomical concepts, established during the last century, whereas in other fields of medicine patho physiological thinking has become decisive long ago" However, there is no cause for absolute pessimism Extraclinical recognition of many basic facts, not only concerning physiology but also concerning its pathogenic implications, has greatly progressed during the last 20 years, and their ultimate penetration through the Paper Curtain which separates the achievements of fundamental research and clinical thought cannot be held up forever The inconvenience for the busy clinician of thinking in unfamiliar biochemical terms does not disprove the existence of biochemical processes, and, therefore, to re emphasize here the obvious, paramount importance of cellular metabolism for myocardial contractile activity and for its clinical derangements, appears superfluous

Owing to the pioneer work of investigators with vision and ingenuity, such as *J Barcroft, A B* and *M Beznak, R J Bing, J H Burn, C L Evans, U S von Euler, K Gollwitzer Meier, W T Goodale, H Gremels, F Hoffmann, A Jarisch, F Lenzi, O Loewi, V C Myers, D Nachmansohn, H Schaefer, H Schumann, E H Starling, A Szent Gyorgyi* and many others, some of the fundamentals of myocardial metabolism and the both regulating and disturbing influences, exerted upon it by the cardiac nerves and neurohormones, have been clarified to a remarkable extent Although a great many sections of this large problem complex still remain in obscurity, the international literature reveals already now the distinct architectural outlines of a functional system whose manifold purposeful integrations cannot but evoke in its student a feeling of admiration and awe

The following review of the subject must needs be a superficial and sketchy one It is intended merely to lead the interested reader to sources which will enable him to obtain more detailed information and, if he so chooses, to contribute himself to further progress in this field Its maximal exploration is indispensable for a successful battle against the most common of all fatal diseases of civilization However, to quote *John Jacob Abel* ' The way to future discovery can be kept open only when the investigator freely dares to attack

problems not because they give promise of immediate value to the human race, but because they make an irresistible appeal by reason of an inner beauty"

I PHYSIO-PATHOLOGICAL FEATURES

1 Cardiac Innervation

of cardiac

(fig 1)

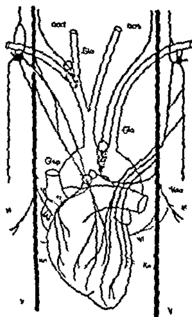


Fig 1 Distribution of the card ac nerves (af er *A Jarisch* and *Y Zotterman*)

The

and aur

vagal n

tissue a

diac pathology, tattered by inconsistencies but still the dominant symbol of unshakeable conservativism

Only three years ago, *R Hegglin* (262) deplored the nearly *complete disregard of myocardial metabolism* by the clinical textbooks and pointed out that "clinical cardiology is still based almost entirely upon pathological anatomical concepts, established during the last century, whereas in other fields of medicine patho physiological thinking has become decisive long ago" However, there is *no cause for absolute pessimism* Extraclinical recognition of many basic facts, not only concerning physiology but also concerning its pathogenic implications, has greatly progressed during the last 20 years, and their ultimate penetration through the Paper Curtain which separates the achievements of fundamental research and *clinical thought cannot be held up forever* The inconvenience for the busy clinician of thinking in unfamiliar biochemical terms does not disprove the existence of biochemical processes, and, therefore, to re-emphasize here the obvious, paramount importance of cellular metabolism for myocardial contractile activity and for its clinical *derangements, appears superfluous*

Owing to the pioneer work of investigators with vision and ingenuity, such as *J Barcroft, A B* and *M Beznák, R J Bing, J H Burn, C L Evans, U S von Euler, K Gollwitzer Meier, W T Goodale, H Gremels, F Hoffmann, A Jarisch, F Lenzi, O Loewi, V C Myers, D Nachmansohn, H Schaefer, H Schumann, E H Starling, A Szent Gyorgyi* and many others, some of the fundamentals of myocardial metabolism and the both regulating and disturbing influences, exerted upon it by the cardiac nerves and neurohormones, have been clari fied to a remarkable extent Although a great many sections of this large problem complex still remain in obscurity, the international literature reveals already now the distinct architectural outlines of a functional system whose manifold purposeful integrations cannot but evoke in its student a feeling of admiration and awe

The following review of the subject must needs be a superficial and sketchy one It is intended merely to lead the interested reader to sources which will enable him to obtain more detailed information and, if he so chooses, to contribute himself to further progress in this field *Its maximal exploration is indispensable* for a successful battle against the most common of all fatal diseases of civilization However, to quote *John Jacob Abel* "The way to future discovery can be kept open only when the investigator freely dares to attack

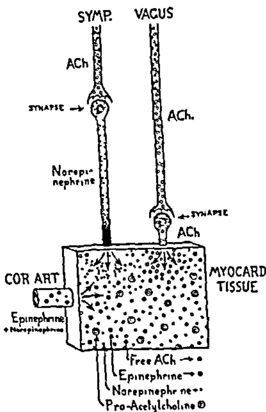


Fig 2 Schematic Representation of the Nerve and Vascular Supply of Myocardial Tissue, and Distribution of Neurohormones

All preganglionic fibers contain acetylcholine The postganglionic sympathetic fibers contain and discharge norepinephrine, the postganglionic vagal elements discharge acetylcholine (existence of such postganglionic vagal elements outside of the atria is questionable) Additional quantities of acetylcholine are formed in the myocardium independently of its nerve supply, and are stored there, bound to lipids or proteins (pro-acetylcholine) Some epinephrine and small admixtures of norepinephrine from the adrenal medulla reach the heart muscle via the blood stream A certain amount of catecholamines seems to be formed by chromaffin cell islands in the myocardium

The concentration of *norepinephrine* in postganglionic sympathetic neurons was found by *von Euler* (155) to increase toward the nerve endings (fig 2) In view of the relative scarcity of this catecholamine in the sympathetic ganglia, he believes that norepinephrine originates mainly in the peripheral part of the neurons and that it reaches the reacting cells by diffusion The latter process is initiated by nervous stimuli (347), probably through splitting off norepinephrine from nondiffusable lipid compounds The existence of such compounds appears likely in view of the tendency of norepinephrine to combine with lecithine (153, 412) *Holtz* (278) assumes that part of the neural norepinephrine is formed in the chromaffine cell groups within the sympathetic ganglia,

it is generally believed that the ventricles of the heart are entirely free of vagal elements and thus of direct vagal inhibitory influences, there are some investigators who feel that such influences do exist or at least that this problem is not definitely settled (143, 293) The preganglionic cardiac portions of the vagi originate in the dorsal nuclei in the floor of the fourth ventricle

The *efferent postganglionic cardiac sympathetic fibers* terminate partly in the sino-auricular and auriculo-ventricular nodes, partly in the ventricular musculature Their ganglionic synapses are located at a greater distance from the heart in the cervical ganglia and in the stellate ganglion whose preganglionic connections originate in the lateral horns of the upper thoracic segments of the spinal cord Other fibers pass to the heart from the sympathetic chain as far down as the fourth or fifth thoracic ganglion (100) Higher centers which govern the sympathetic outflow of the central nervous system are probably situated in the posterior hypothalamic region (38 72) and in the amygdaloid nuclear area (101, 530)

The above mentioned efferent vagal and sympathetic pathways are largely intermingled in the cardiac nerves This has been shown anatomically (19, 432) as well as by the study of stimulation effects (79, 362, 423) and of the respective action currents (363) We shall see later (see p 77, 81) that an evaluation of the specific effects, exerted upon the heart muscle by the individual cardiac nerves, is further complicated by the interplay of their respective neurohormonal chemical transmitters

Beside the efferent neurons which connect the central nervous system with the heart, there exist also *afferent cardiac pathways* of at least two different types, namely a) sensory fibers which convey pain stimuli from myocardial receptors along the sympathetic cardiac nerves or to the cervical and upper thoracic ganglia, and b) fibers which originate in the cardiac musculature and are involved in the Bezold Jarisch reflex (291) They have been described as vagal neurons, devoid of directly cardio-inhibitory properties and accompanying sympathetic postganglionic fibers within the myocardial musculature (293) The cardio-inhibitory effect resulting from their stimulation is an indirect one through mediation of the above named vagal reflex mechanism

Afferent pathways for the cardio-acceleratory Bainbridge reflex could not be identified with certainty (294, 362, 500)

2. The Nature of Autonomic Neurohormones

O Loewi's classical experiments in 1921 and 1936 (353) which demonstrated the presence of vagal and sympathetic neurohormones in the heart, have laid the groundwork for our present-day understanding of the chemical transmission of nerve impulses It is now generally agreed that the transmitters of those vegetative nerves which we designate according to *Dale's* (122) nomenclature as adrenergic (mostly sympathetic) and cholinergic (mostly parasympathetic or vagal), are identical with norepinephrine (24, 153, 278) and acetylcholine (123, 168, 379, 400, 404) respectively, since these substances were detected in both ganglia and nerve fibers, and produce pharmacodynamic effects analogous to those elicited by stimulation of adrenergic and cholinergic nerves

Table I

Neurohormones Acting Directly upon Myocardial Metabolism

Category	Specific Neurohormones	Origin	Physiological Activating Factors	Inactivating Enzymes	Degradation Products
Adrenergic	*Norepinephrine*	Sympath. post ganglionic fibres, Adrenal medulla	Thyroid hormone, Corticoids (?)	Amine oxidase Cytochrome oxidase	Noradrenochrome
	Epinephrine	Adrenal medulla, Chromaffine cells in myocardium (?)	Thyroid hormone, *Corticoids* (?)	Amine oxidase Cytochrome oxidase	Adrenochrome
Cholinergic	Acetylcholine	Postganglionic parasympathetic elements, Myocardial tissue (pro-acetylcholine)	Thyroid hormone (?); Physical training	Cholinesterases	Choline; Acetic acid

and that the catecholamine stores of the sympathetic neurons which become exhausted both during prolonged stimulation (454) and after adrenalectomy (85) are replenished from the adrenal medulla It must be remembered, however, that the sympathetic nerves, perhaps with exception of the epinephrine rich coronary plexus (24), contain and discharge practically no epinephrine (the methylated derivative of norepinephrine [84]) in contrast to the preponderant epinephrine secretion of the adrenal medulla

Blood-borne *epinephrine* which passes through the sympathetic ganglia inhibits their synaptic function (transmission of preganglionic stimuli to the postganglionic fibers) (367) Destruction of the catecholamines, especially of norepinephrine at the sympathetic nerve endings, seems to be effectuated by the enzymes amine oxidase (91, 287) and cytochrome oxidase (287) It leads to the formation of "oxyadrenaline" (365), adrenochrome (23, 226) and noradrenochrome (280) respectively

Acetylcholine, the specific neurohormone of the parasympathetic system and of all preganglionic parasympathetic as well as sympathetic elements (166), is liberated at the synapses of all ganglia under the influence of preganglionic stimuli In a manner closely resembling the effect of nicotine, it stimulates the ganglionic cells in low concentrations by depolarization (167), while it paralyzes them, if present in excess (168) By eliciting postganglionic liberation of norepinephrine ("nicotinic effect"), acetylcholine serves as a physiological promotor of sympathetic activity By virtue of its local liberation and cholinergic ("muscarinic") activity at vagal nerve terminals, on the other hand, it evokes partly opposite cellular reactions This dual effectiveness of acetylcholine is sometimes referred to as "amphotropism" or "amphomimetism"

Relatively large quantities of acetylcholine are present not only in the cholinergic nerves (73, 166) and preganglionic autonomic trunks but also in the sympathetic ganglia, especially in the stellate ganglion (378) The synthesis and destruction of acetylcholine are effectuated by enzymes, namely cholinacetylase (404) and various types of cholinesterases respectively (63) Potassium ions which are liberated during the propagation of nervous impulses are believed to be instrumental in setting free acetyl choline at the synapses and at the cholinergic nerve endings (347)

3. Neurohormones in the Heart

The sympathomimetic catecholamines norepinephrine and epinephrine on the one hand, and acetylcholine on the other have been found to be present in the mammalian heart muscle under all circumstances, though in varying concentrations (table 1) The latter seem to depend on four factors, namely a) the intensity of neurogenic discharges from the sympathetic and vagal nerve terminals respectively, b) the absorption of catecholamines from the circulating blood by the heart muscle, c) the intracardiac formation of catecholamines and of acetylcholine from local extraneural sources; d) the rate of their enzymatic destruction In the following, these alternatives will be briefly discussed.

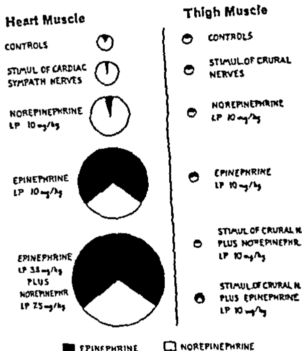


Fig 4 Norepinephrine (white) *and epinephrine* (black) *content of dogs heart and thigh muscles* Electrical stimulation of the cardiac nerves increases myocardial norepinephrine Injected norepinephrine and epinephrine are avidly absorbed by the myocardium. The catecholamine content of the skeletal muscle remains almost uninfluenced under analogous conditions (after W *Raab* and W *Gigee* [451])

lionectomy but may return again toward normal within a few weeks (218)

The heart muscle possesses an outstanding tendency to absorb injected or secreted norepinephrine and, even more so, epinephrine from the circulating blood (in striking contrast to the skeletal muscle) (450) (fig 4), and to accumulate these catecholamines in a pharmacodynamically active form for periods of at least ten minutes (451). This specific ability of the myocardium to absorb circulating catecholamines accounts undoubtedly for the increased catecholamine concentrations, especially concerning epinephrine, which were found in the hearts of experimental animals after muscular exercise, exposure to cold temperature, stimulation of the splanchnic nerves, nephrectomy and overdosage of insulin (275, 439, 447) (fig 3)

Injection of acetylcholine was likewise followed by an augmentation of cardiac catecholamines (439) (fig 3) This may be ascribed,

It is a well established fact that the bulk of the *catecholamines*, normally contained in the mammalian heart muscle, consists of norepinephrine, with epinephrine amounting to maximally 30%, or sometimes entirely lacking (154, 218, 275, 281, 447). These recent findings supersede several earlier reports (24, 96, 353), in which the cardio-acceleratory material, isolated from the heart muscle, had been described as epinephrine or "epinephrine-like". *Haberlandt* (239) on the other hand, concluded that his "Herzhormon" could not be identical with epinephrine because its pressor effect was diminished but not inverted by ergotamine. This very behavior constitutes a characteristic of the then unknown norepinephrine (278). We may assume, therefore, that *Haberlandt's* interpretation had come nearer the truth, as we know it today, than that of his contemporaries, and that much of his work was unjustly disregarded.

Stimulation of the cardiac sympathetic nerves produces an increase of the total myocardial catecholamines (439, 454) (fig. 3). This was recently found to be due, specifically, to an accumulation of norepinephrine while the epinephrine concentration remained unchanged (450, 451) (fig. 4).

Contrariwise, sympathectomy is followed by a diminution of total cardiac catecholamines (96, 461) (fig. 3). Both norepinephrine and epinephrine decrease in the heart after cervico-thoracic gang-

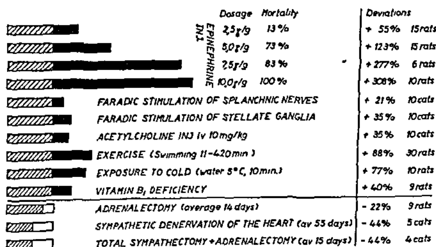


Fig 3 *Average increase* (black areas) *and decrease* (white areas), *respectively, of the total catecholamine content of the heart muscle of animals under experimental conditions* The average ... framed areas ... allyshaded

Danielopolu's (125) appealing hypothesis concerning an initiation of cardiac acetylcholine synthesis or liberation by locally liberated catecholamines is not definitely established but deserves further investigation with modern techniques. It is of interest in this connection that epinephrine was found to inhibit the activity of cholinesterase (42). Faradic stimulation of the ventricles seems to liberate both acetylcholine and catecholamines (408), and there is some evidence that choline serves not only as mother substance for acetylcholine synthesis but also as a methyl donor for the methylation of norepinephrine to epinephrine (182).

4. Nervous Influences on Dynamic Cardiac Functions

In speaking of the functional state of the heart, a distinction is often made between [illegible]

[illegible] view of the presumably prolonged activity of intrinsic neurogenic chemical transmitters and of their only partially reduced presence in the myocardium even after complete denervation (see p 72), a clear separation of these two components is *not* possible.

Cardiac functional features which are conspicuously and specifically modified by nerve interference are heart rate, auriculo-ventricular conduction velocity, myocardial [illegible]

Chronotropic and inotropic neural effects on the heart are of major interest in connection with the subject of this review. As far as the former are concerned, the well-known inhibitory influence of the vagus and the acceleratory effect of the sympathetic cannot be regarded as antagonistic in the strict sense of the word because their respective sites of action are topically separated (vagus chiefly in the pacemaker, sympathetic chiefly in the myocardium). A specifically negative inotropic action of the vagus on the mammalian heart has been questioned (362) (see also p. 81) in contrast to the powerful positive inotropic effect, exerted by the sympathetic (524).

at least in part, to the stimulating "nicotinic" effect of acetylcholine on the ganglia of the cardiac sympathetic nerves, and possibly also to a local catecholamine (epinephrine?) liberation from intracardiac chromaffine cell groups (273). Carotid sinus denervation and artificial general hypoxia do not seem to alter the myocardial catecholamines significantly (156a).

Acetylcholine is always present in the heart muscle. Its quantity is diminished by vagotomy (425) and augmented by stimulation of the cardiac vagus (425, 487). However, there exists ample evidence that not all the acetylcholine found in the heart is of vagal origin. Considerable amounts have been recovered from the myocardium without vagal stimulation (425), and from the perfusion fluid of the beating isolated heart (77, 451a, 487). Several workers have demonstrated the liberation of cholinergic material under the influence of direct faradic stimuli in the myocardium of the auricles and even in that of the ventricles, despite the lack of vagal innervation of the latter (487). It is now recognized that acetylcholine is being synthetized in the heart muscle (77, 90, 425, 487) in connection with the latter's rhythmic contractile activity. This is effectuated through acetylation of choline with acetic acid by means of acetylase, and under the supporting influence of potassium, magnesium and adenosine-triphosphate (404a, 406).

Extensive investigations (1, 3, 45, 55, 126, 425, 487) have made it probable that the heart muscle contains an "acetylcholine precursor" or "pro-acetylcholine", namely acetylcholine tied up in an inactive form with proteins and/or lipids (404a, 488). Vagal stimulation is followed by a diminution of cardiac pro-acetylcholine (1), presumably because of its conversion into free, active acetylcholine. This latter process is also put into effect by electrical energy, acting [illegible] mechanical [illegible] thyroxin ([illegible]).

The equilibrium between synthesis and degradation of acetylcholine in the heart can be shifted in either direction under certain abnormal conditions (487). It appears from observations by Burn (90) that the administration of extra acetylcholine depresses the synthesis of acetylcholine in the normally beating auricles but augments it in auricles whose rhythmic activity had ceased.

arrhythmias (304) On the other hand, ectopic beats and rhythms can be abolished by the administration of potassium chloride (44a) One of the most perilous coincidences is that of coronary occlusion with sympathetic excitation, resulting in potentially fatal ventricular fibrillation (254) The electric shock induced fibrillation of the ventricles can be prevented by sympathetic denervation of the heart, by adrenalectomy, and by administration of acetyl beta methyl-choline-chloride (270)

A *slowing or block of auriculo-ventricular conduction*, either periodical (*Wenckebach's periods*), paroxysmal or permanent, can be caused by the centrally or otherwise exaggerated "negative dromotropic" influence of the vagus (567), especially in the presence [illegible]

The *coronary blood flow* is ordinarily augmented by sympathetic (147, 148, 209, 524) and diminished by vagal stimulation (145, 209). However, it cannot be stated with certainty to which extent these changes are attributable to direct vascular innervation, since the variations of heart rate, vigor of myocardial contraction, and particularly, the influence of myocardial metabolites (148) constitute important modifying factors (229). An hypothesis of intracardiac reflexes acting upon the coronary vascular bed could not be substantiated (229) The customary interpretation of changes of the coronary flow under the influence of reflex stimuli from the gastrointestinal tract, gallbladder, etc (lit. 229), as being indicative of direct nervous effects on the coronary vessels alone, disregards the presumable role of concomitant nerve-induced reflectory alterations of myocardial metabolism (see p 81, 92).

5. Neurohormones and Dynamic Cardiac Functions

In view of the comparatively recent identification of [illegible] ...jected *epinephrine* on the heart can no longer be considered as exactly duplicating cardiac sympathetic nervous activity Yet, their results may be safely compared not only with the cardiac reactions to adrenal medullary secretion which

At rest and under otherwise normal conditions, the vagal and sympathetic influences on *cardiac rhythm and dynamics* are equilibrated under the guidance of the central nervous system, but this equilibrium is subject to reflex-induced modifications which originate in various parts of the body, i.e. in the central nervous system, in the cardiovascular system itself, and in some peripheral tissues (lit. 473). Increase of intracranial pressure, pressure upon the eyeballs, stimulation of the nasal mucosa and of the upper respiratory passages, etc., elicit usually a slowing of the heart rate; emotional excitement, muscular exercise, erect posture, etc. produce an acceleration. The most important proprioceptive cardio-inhibitory reflexes originate in the pressoreceptor areas of the aorta, the carotid sinus and other sections of the vascular tree, and as the so-called Bezold-Jarisch reflex, in the heart muscle itself. This latter reflex consists of combined vasodilator and cardio-inhibitory components. Both chemical (14, 291, 297) and mechanical (stretch) changes in the auricular and ventricular walls (294, 300, 538) seem to serve as its provoking stimuli whereby the speed of intraauricular pressure changes seems to constitute an essential element of the stimulus formation. *Fukuda* (186) speaks of a "cardiotonic bradycardia", assuming that any *increase of myocardial muscular tonus acts as the starting mechanism* of a bradycardia-producing reflex, although the latter may be overwhelmed by simultaneous directly cardio-acceleratory influences.

The actual existence of a cardio-acceleratory reflex (the so-called Bainbridge reflex) which is supposed to be elicited by a rise of pressure in the right auricle could not be clearly confirmed with modern methods of investigation (28, 294, 362, 502).

Ectopic beats and rhythms, originating in auricular and ventricular walls or in the sino-auricular and auriculo-ventricular nodes, and manifested as extrasystoles, auricular flutter or fibrillation, auricular or ventricular tachycardias and ventricular fibrillation, *are frequently initiated under the influence of the cardiac nerves* by virtue of their "bathmotropic" effects on the centers of intracardiac stimulus formation. It is to be understood, however, that these events occur only under certain abnormal predisposing circumstances, such as excessive stimulation of either the cardiac vagus (351 a, 580) or sympathetic or, possibly more commonly, an exaggerated simultaneous stimulation of both (484). The disorderly, balance-upsetting character of such neurogenic "collisions" whose dynamic patterns are, in addition, modified by various hormonal, medicinal and [illegible] able behavior [illegible] tachycardia (60, 300, 307) [illegible] which have their origin in the respiratory or gastro-intestinal tracts, as discussed by *Scherf* and *Schott* (508), emotional factors are capable of provoking various types of

denervation (228, 527) or by atropine, which bring the true sympathomimetic activity of norepinephrine to light. It is qualitatively equivalent to that of epinephrine and consists of positive chronotropic and inotropic effects and of electrocardiographic T-wave depressions, followed by a transient elevation (fig. 5) (190, 203, 330, 457b, 520, 595). Both epinephrine and norepinephrine accelerate the idioventricular pacemaker in the presence of atrio-ventricular block (598). It should be noted, however, that the direct cardioacceleratory effect of norepinephrine may also be modified by a simultaneous action on sensible receptors in the heart muscle itself and by a resulting stimulation of afferent pathways (500) which are likely to elicit a certain degree of reflectory counter regulating cardiac inhibition. A dromotropic acceleration of auriculo-ventricular conduction has been observed under the influence of both epinephrine (lit. 334) and norepinephrine (483).

While the administration of epinephrine is often followed by arrhythmias, such as atrio-ventricular rhythm, extrasystoles, auricular and ventricular fibrillation (lit. 334, 444), the question of a direct arrhythmia producing effect of norepinephrine on the denervated heart (undisturbed by peripherally elicited vagal *counter reflexes*) has not yet been systematically studied. Personal observations with *E. Lifeschlin* (336) on atropinized cats suggest, however, that norepinephrine is less prone to evoke such rhythmic disturbances than epinephrine.

The coronary flow is augmented by both epinephrine (lit. 444) and norepinephrine (203, 578), probably for the same reasons as mentioned in connection with the coronary dilatation resulting from cardiac sympathetic nerve stimulation (see p. 77).

All in all, the effects of injected epinephrine and norepinephrine (after inactivation of the vagus) have been useful in interpreting the mode of action of sympathogenic neurosecretion on the heart. Evaluation in the intact organism of the direct ("muscarinic") influence of experimentally administered *acetylcholine*, on the other hand, is made difficult by its dual "amphomimetic" effect, which involves simultaneous sympathetic ganglionic stimulation (see p. 70) and, thus, disturbs cholinergic influences on heart rate and amplitude (129, 251, 374, 453). The preponderance of either cholinergic or adrenergic cardiac responses seems to depend on the pre-existing "vagotonic" or "sympathotonic" state of the individual at the time of acetylcholine administration (286). Even on the denervated heart, acetylcholine does not exert a graded negative chronotropic influence (227), and may produce an acceleratory effect, apparently by virtue of its action on intramyocardial sympathetic ganglia (267,

consists prevailingly of epinephrine, but also with most of the effects exerted upon the heart by locally liberated norepinephrine.

Injection of *norepinephrine*, on the other hand, is paradoxically even more unsuitable as an intended analog to the local liberation of norepinephrine within the heart muscle. Artificially administered norepinephrine circulates in the blood, and, by eliciting widespread constriction in almost the entire arterial system, provokes via the vascular pressoreceptors overwhelming vagal counter-regulatory reflexes on the heart, i.e. bradycardia (31, 35, 213, 319, 539) and sometimes a decrease of the cardiac output (204, 483). These complicating features have caused much confusion in the interpretation of norepinephrine action on the heart. They are abolished by vagal

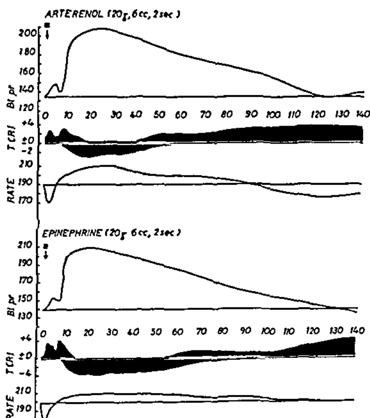


Fig. 5. Qualitative identi ... effects of equal *amounts of norepinephrine* ... indicate the amplitudes ... seconds after i. v. injection (after *W. Raab* and *E. Lepeschkin*, unpublished data).

as pointed out by *Lenzi* and *Caniggia* (332, 333). Simultaneously, acetylcholine is being resynthetized in its bound form by choline acetylase, a process for which the necessary energy seems to be furnished by the hydrolysis of ATP (404a). These concepts seem well compatible with the observation, made in young rats on a choline-free diet, that cardiac contractility was diminished (2, 487).

A negative inotropic effect of acetylcholine was concluded from an early diastolic relaxation and diminished contractile amplitude (34, 183, 436), but increased amplitudes were also occasionally observed (87). A direct antagonism between negative and positive inotropic actions of acetylcholine and epinephrine, respectively (25), and also between their opposite effects on the T-wave (26) was demonstrated on the frog heart by *Loewi* (348) and *Baker* and *Baker* (25, 26). However, on mammalian hearts, acetylcholine was found capable of potentiating the inotropic effect of epinephrine (375).

The occurrence of ectopic rhythms may be attributed to the synthesis or liberation of cardiac acetylcholine having reached a certain limit at the centers of automaticity. Slight mechanical injury to either auricles or ventricles, which is known to liberate acetylcholine from pro-acetylcholine (487), elicited fibrillation This could be prevented by atropine (507)

Coronary flow has been found to be increased by intracoronary injection of acetylcholine under various conditions and with avoidance of major changes of the blood pressure (17, 142, 302, 578) This effect was abolished by atropine (229). It contrasts with the coronary constriction which usually accompanies cardiac vagal stimulation (see p 77, 84, fig 7) Its underlying mechanism, whether primarily concerning the coronary vascular walls or myocardial metabolism, is still uncertain (229)

6. Neurohormones and Total Oxidations of the Heart

Interference in the oxygen consumption and economy of the heart muscle is the most conspicuous and best known feature among the nervous influences upon myocardial metabolism. It will therefore be discussed first before an attempt is made to penetrate deeper into the phenomena of intermediary cardiac metabolism and its neurogenic alterations

As ... which ... on th ... phrin ... nerve ... and ... of th ... metabolism is merely a quanti-

273) Large doses elicit bradycardia or auriculo ventricular block (231) Ectopic rhythms (extrasystoles, auricular flutter and fibrillation) have been provoked by injection and prolonged infusion of acetylcholine (33, 93, 206, 351 a, 407, 413, 485, 504, 574) or by its topical application on the auricles and the sinus node (507)

The observations on isolated hearts had been originally intended and believed to imitate exclusively the activity of acetylcholine, liberated in the supraventricular areas of the heart as a result of vagal stimulation Recent findings of *Paes* (425) and of *Bulbring* and *Burn* (86), however, have made it probable that, beside its function as a cardio-inhibitory vagal neuro humoral transmitter, acetyl choline serves also, independently of vagal activity, as an essential link in the process of cardiac muscular contraction Exhausted and noncontracting isolated auricles were brought to renewed activity by the addition of acetylcholine Increasing amounts augmented the vigor of contraction until a certain maximum was reached Beyond this, a further addition of acetylcholine caused again inhibition A stimulating effect of small doses of acetylcholine, in contrast to an inhibitory one of larger quantities, had also been observed by other workers (324, 374, 532) on the mammalian ventricle *Burn* (90) concludes that "in cardiac muscle the mechanism of firing off the contraction is acetylcholine but instead of being liberated by a nervous impulse, it is synthesized and causes a contraction probably when a certain concentration is reached It is possible that the pace maker controls the rate of beating by controlling the rate at which this concentration is reached" He assumes that acetylcholine is also concerned with the conduction of the impulse and with the force of contraction (92) According to *Nachmansohn* (404a), free acetylcholine is fundamentally involved in the formation of bio electric potentials by acting upon specific receptors (proteins?) in the muscular cell membrane in a way which alters its permeability for cations During muscular activity, the action of free acetylcholine, released from its storage complexes by electric currents or other "disturbances", would permit the rapid entry of sodium ions into the cell and the extrusion of potassium, with their respective gradients Subsequent instantaneous hydrolysis of acetylcholine by acetyl cholinesterase would permit the cellular receptors to return to their resting condition whereby the barrier to a rapid exchange of ions is re established During this recovery phase, the cationic status is restored against the gradient at the expense of oxidative energy,

influence of epinephrine an increment of myocardial oxygen consumption up to 350% which was far out of proportion to the simultaneous intensification of work performance, and outlasted the latter No dependence of the degree of the exaggerated oxidative processes on the amount and type of concomitant cardiac extra work could be ascertained by either *Gollwitzer-Meier* (208) or *García Ramos* (193) According to *Gremels* (231), small doses of epinephrine (less than 5 gamma on the heart lung preparation) cause a 40% elevation of the myocardial oxidations in the absence of any measurable increase of cardiac work The maximal calorigenic effect beyond which no further augmentation could be achieved was reached with doses of about 15 gamma Single injections of epinephrine were followed by immediate "explosion like" rises of the cardiac oxygen consumption It declined within approximately 5 minutes but remained above normal for longer periods (231) To characterize the specific oxygen wasting and thus efficiency impairing properties of the adreno-

[illegible]

[illegible] (1?0, 199, 51?) who believe that the isometric "*inner tension*" of the heart muscle which occurs under catecholamine action (468) requires all the excess oxygen consumption observed, especially when a systolically emptied ventricle contracts further, as it were, against itself, in the manner of a clenched fist (148) The validity of this concept seems doubtful however, in view of a) the markedly oxidation augmenting effect of even small, dynamically subthreshold doses of epinephrine, b) a disproportionate temperature rise in the blood of the coronary sinus which suggests a conversion of oxidative energy into heat rather than into mechanical energy (282, 335), and c) the general, probably largely nondynamic calorigenic action of the catecholamines (136, 355) (older lit. 309) Normally, approximately 35% of the free energy of substrate, utilized in cellular metabolism is being dissipated as heat (27) Under the influence of the catecholamines, this ratio seems to be increased

It should also be mentioned here that *B Kisch* (309) in contradiction to other investigators who consider epinephrine a direct oxidation catalyst (7 57 224 490 ascribed its calorigenic effects rather to [illegible]
(adrenochrome [226]) (see p 70) *Green* [illegible]
on the heart but the effect of adrenochr[illegible]
that it can hardly be considered fully [illegible]

tative one (see below). Thus, the results, obtained *with epinephrine, are still acceptable* as valid but with the understanding that the metabolic changes observed were exaggerated by comparison with those attributable to sympathetic nervous stimulations resulting in the local discharge of corresponding quantities of norepinephrine

Gollwitzer-Meier and *Witzler* (213) determined the augmenting influence of norepinephrine on cardiac oxygen consumption. It amounted to approximately one quarter of that exerted by epinephrine. Direct stimulation of the cardiac sympathetic nerves was found by *Gollwitzer-Meier* and *Kroetz* (209) and by *Eckstein* and co-workers (148) greatly to intensify myocardial oxygen consumption. An outstandingly characteristic and important peculiarity of this sympathetic- (i.e. norepinephrine) -induced increase of myocardial oxygen consumption is the fact that it is not paralleled by a proportionate increase of cardiac work either of the isolated heart (212) or of the heart in situ (148). *Eckstein* et al. (148) controlled the cardiac output during sympathetic stimulation by inflating balloons in the venae cavae, and even an actual reduction of cardiac work did not significantly interfere with the marked increase of myocardial oxygen consumption (fig. 6). Their conclusion that "the increased oxygen consumption following nerve stimulation is not due to increases in cardiac work" agrees with essentially identical observations which had been made before with epinephrine by *C.L. Evans* (158), *Gollwitzer-Meier* and co-workers (208), *Gremels* (231) and *García Ramos* and *De Arellano* (193). *Gollwitzer-Meier* (208) observed under the

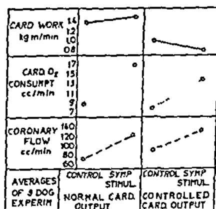


Fig 6 Stimulation of the cardiac sympathetic nerves (= norepinephrine discharge) augments myocardial oxygen consumption *regardless of simultaneous increase or decrease* of cardiac work (artificially controlled through reduction of venous return) (composed from data published by *R W Eckstein* et al [148])

usual efficiency of these compensatory hemodynamic mechanisms, it is obvious that they will not be able to cope with the situation if the influx of catecholamines into the heart muscle is excessive and/or

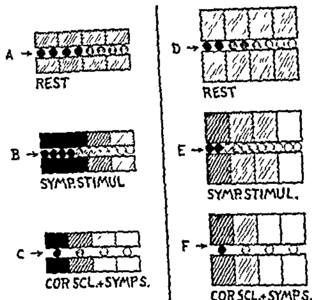


Fig 8 Myocardial Hypoxia due to Catecholamine Action combined with Coronary Sclerosis or/and Cardiac Hypertrophy

The rectangles symbolize myocardial cells, lining a coronary capillary, the blood flowing from left to right The degree of darkness of red cells and myocardial cells, respectively, symbolizes the amount of their available and consumed oxygen, respectively, white cells are hypoxic or anoxic.

A At rest, the normal sized myocardial cells obtain an adequate amount of oxygen from the passing erythrocytes,

B Under sympathetic stimulation (= local discharge of norepinephrine) or epinephrine influx from the blood, the oxygen uptake per cell is greatly increased, regardless of work performed (see also fig 6), the erythrocytes become, accordingly, more rapidly depleted of oxygen, but ordinarily not to exha[illegible]

[illegible]

de[illegible] [illegible] occur

[illegible] of cardiac cell hypertrophy with coronary sclerosis and catecholamine action brings hypoxia to a maximum in a *maximal* number of cells Dynamic cardiac failure *may* result.

potentially hypoxiating influence of epinephrine and norepinephrine on myocardial metabolism (458).

Some teleologically-minded critics have pointed to the apparent absurdity of "physiologic" substances like the adreno-sympathogenic catecholamines, perpetrating such a seemingly purposeless and ultimately *harmful wastage of cardiac oxidative energy. This objection* can be refuted by recognition of the existence of two normally adequate compensatory mechanisms, namely 1. adaptability of the intact coronary circulation and 2. cholinergic metabolic counteraction

It is true that the coronary dilatation which accompanies the influx into the myocardium of *both norepinephrine from the sym*pathetic nerve terminals, and of epinephrine from the circulating blood or perfusion fluid, is often insufficient to compensate for the catecholamine-induced critical oxygen losses either in the isolated heart or in the innervated heart-lung preparation (209, 220) (fig. 7).

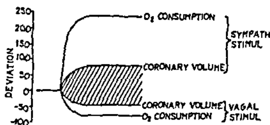


Fig 7 Stimulation of the cardiac sympathetic nerves increases myocardial oxygen consumption to a greater extent than coronary flow, thus producing myocardial hypoxia, vagal stimulation, on the other hand, reduces oxygen consumption to a greater extent than coronary flow, thus conserving myocardial oxygen (after *K Gollwitzer-Meier* and *C Kroetz* [209])

Under these conditions, the outflowing coronary venous blood was found abnormally dark due to excessive oxygen losses and a "catastrophic" degree of myocardial hypoxia appeared imminent (208, 209). However, with the innervated heart in situ, the situation differed radically insofar as identical augmentations of the myocardial oxygen uptake were compensated by a commensurate increment of the coronary flow, and the coronary venous blood appeared brighter red. *Gollwitzer-Meier* and *Kroetz* (209) estimate the nearly 100% adaptation of the coronary flow as being made possible to about one-third by active coronary dilatation (as in the isolated heart) plus *two-thirds by the general hemodynamic effects of the* catecholamines, leading to a passive increase of coronary artery pressure and flow. In the intact animal, epinephrine augmented the coronary flow four times as much as in the isolated heart (209). Despite the

has been mentioned in sections I 3 and I 5 It is reflected in seemingly paradoxical observations made by *Gremels* (231) such as an increase of cardiac oxidations under the influence of larger doses of acetylcholine (due to secondary liberation of catecholamines?) or a depression of cardiac oxidations by minute doses of epinephrine (due to secondary liberation of acetylcholine from pro-acetylcholine?) Combined infusion of small amounts

Total denervation of the heart diminishes its energetic efficiency (230, 534) The relatively high residual oxygen consumption of the completely resting heart muscle (107, 195, 346, 481) has been attributed to an accumulation of lactic acid (515), but the fact that it greatly exceeds that of an equal mass of skeletal muscle may be due to its higher content in active catecholamines (450) The actual mechanical work, performed by the beating heart
small
requ
heart rate, by augmentations of the stroke volume (515) and, particularly, by increments of the diastolic volume (534) which, in turn, depend on the peripheral resistance (lit. 515) However, *Starling's* law according to which the oxygen consumption of the myocardium is, within certain limits, proportionate to the degree of tension of the myocardial muscle fibers, applies in its original form only to the artificially isolated heart while it is grossly modified in situ by the above discussed mutually opposing neurogenic influences

In summarizing it may be stated at this point that

... other, collaborate normally in the maintenance of energetic homeostasis Alterations in the equilibrium of their respective activities, arising from either excessive or deficient ... formation

... potentially hypoxiating overactivity with inadequate coronary blood supply and/or inadequate cholinergic counterregulation We shall refer to such situations in the clinical sections II 1a, b and II 2c, e, 3c

if the dilatability of the coronary vessels is impaired, as by atherosclerosis (see p 114) *Under such circumstances, both epinephrine and norepinephrine will act as truly cardiotoxic anoxiating agents by exhausting the coronary oxygen supply before the coronary capillary blood has established contact with all individual myocardial cells* It is to be assumed that the cells, lining the longest and narrowest capillaries will suffer the most from hypoxia which results from catecholamine induced oxygen wastage (fig 8).

The second compensatory mechanism which is capable of preventing a harmful degree of catecholamine-induced myocardial oxygen wastage is the *opposite, oxygen preserving metabolic action of acetylcholine* Its diminishing influence on cardiac oxygen consumption (*30, 106, 193, 195, 231, 482, 493*) has been found independent of its dynamic inhibitory action (193, 231) which it both precedes and outlasts Infused does as small as 0 000017 gamma per minute proved effective in this respect on the heart-lung preparation (231) Essentially identical results were obtained by stimulation of the cardiac vagus (66, 209, 534), either directly or reflectorily (212) Here again the oxygen-sparing action appeared essentially independent of the dynamically inhibitory, negative chronotropic effect of vagal stimulation Energetic efficiency was increased (209), the total oxygen requirement for each systolic contraction being diminished (66) Accordingly, elimination of vagal action on the innervated heart augmented the cardiac oxidations (230) by creating a relative adrenergic preponderance

The reduction of coronary flow which accompanies cardiac vagal stimulation (see p 77) does not keep pace with the degree of oxygen preservation (209) (fig 7), just as catechol induced coronary dilatation does not keep pace with cardiac oxygen wastage (209) Thus, the vagal cholinergic influences on myocardial oxidative metabolism and blood supply appear as diametrically opposed to those exerted by the sympathetic catecholamines Yet, it remains a moot question whether this "antagonism" takes place at identical levels of the intermediary metabolic processes (502)

The complicated interplay between the assumed rhythmical synthesis and disintegration of acetylcholine its liberation from myocardial pro-acetylcholine and the reciprocal liberation of catecholamines from myocardial sources by acetylcholine itself

process (318) under participation of thiamine as cocarboxylase for the oxidation of pyruvic acid, and of other enzymes of the vitamin B complex. After oxidative dehydrogenation, the hydrogen atoms of the substrate pass through several enzymatic carriers whereby energy is released, and approximately 65% of the free energy of the substrate (27) are incorporated into a number of organic phosphate bonds which serve as temporary energy stores while the rest is dissipated as heat (fig 9) Creatine combines with one energy-rich phosphate group to form phosphocreatine (phosphagen) Enzymatic anaerobic splitting of the latter into creatine and phosphoric acid furnishes the energy for immediate resynthesis of ATP after each contraction (*Lohmann* reaction [349]) Beside this series of reactions which supplies approximately 90% of the cardiac mechanical

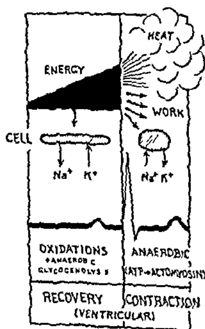


Fig 9 Simplified Schematic Representation of Metabolism and Electrocardiogram in Cardiac Diastole and Systole

The black area symbolizes the build-up of energy rich phosphate bonds (ph phagen and ATP) aerobically from gl

7. The Energy-Yielding Metabolism of the Heart

The essence of the intermediary chemical processes which yield the energy, required for cardiac muscular contraction, has been clarified to a considerable extent Yet, while there can be no doubt that neurohormonal factors interfere profoundly in this complicated interplay of delicate reactions, only little attention has been paid so far to the modifications, imposed by the catecholamines and by acetylcholine on the various steps of energy production and utilization at their respective levels

For general information regarding the details of the metabolic processes in question, the reader is referred to the books of *Schumann* (515), *Szent Gyorgyi* (541 a), *Verzar* (552), *Mommaerts* (389 a) and *Pendl* (431), and to the reviews by *Olson* and *Schwartz* (419), *Wollenberger* (588), *Hegglin* (262) and *Green* (225) Only a few of the most important features of myocardial energy production and utilization will be mentioned here As far as the former is concerned, it is believed to be largely used for preparing the resynthesis of adenosine-triphosphate (ATP), the chief energy donor, which disintegrates while delivering energy directly for actual muscular contraction Oxidative and anaerobic energy production take place prevailingly during the diastolic recovery phase of the heart muscle. They constitute the most complex chain of processes in cardiac metabolism and require adequate supplies of oxygen, of enzymes and coenzymes, of certain hormones, and of substrate (glucose, lactate, pyruvate, fatty acids, ketone bodies and amino acids) which the heart muscle extracts from the blood Myoglobin serves as an oxygen reservoir, suitable to equalize the fluctuations of the oxygen supply during the contraction phase (54)

Lack of *substrate* hardly ever occurs with the heart in situ and can be disregarded in the present deliberations Even in starvation, the heart is capable of deriving its necessary energy from fat (215) The presumable interference of neurohormones in the other metabolic requirements will be discussed below

Energy production in the heart muscle is guaranteed by the oxidative combustion of carbohydrates via the so called Krebs cycle

process (318) under participation of thiamine as cocarboxylase for . . . . enzymes of the vitamin B . . . . drogen atoms of the substrate pass through several enzy... carriers whereby energy is released, and approximately 65% of the free energy of the substrate (27) are incorporated into a number of organic phosphate bonds which serve as temporary energy stores while the rest is dissipated as heat (fig. 9). Creatine combines with one energy-rich phosphate group to form phosphocreatine (phosphagen). *Enzymatic* anaerobic splitting of the latter into creatine and phosphoric acid furnishes the energy for immediate resynthesis of ATP after each contraction (*Lohmann* reaction [349]). Beside this series of reactions which supplies approximately 90% of the cardiac mechanical

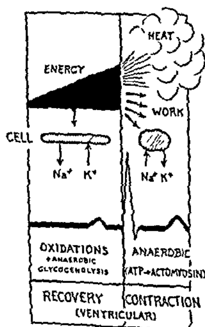


Fig. 9. Simplified Schematic Representation of Metabolism and Electrocardiogram in Cardiac Diastole and Systole

The black area symbolizes the build-up of energy-rich phosphagen and ATP) . . . . the . . . ze . . . ph . . . in . . .

energy (262) (however without any clear-cut quantitative relationship to the amount of mechanical work performed by the heart [11]), there exist also anaerobic mechanisms which contribute to the remaining energy fraction, namely a) anaerobic glycogenolysis, resulting in the generation of labile phosphorus bonds and ultimate synthesis of additional phosphocreatine, and b) direct anaerobic transformation of glucose into lactic acid This latter process and the direct combustion of lactic acid are specific features of the heart muscle which distinguish it from skeletal muscle (lit 515). ATP serves as coenzyme in the anaerobic formation of lactic acid (350) The normally relatively insignificant sets of anaerobic reactions step *into the foreground, if called upon as emergency mechanisms in states of cardiac hypoxia By themselves, they can maintain cardiac* activity only for a few minutes (67, 303) The rapid breakdown of cardiac function under more or less anaerobic conditions is caused not so much by the lack of oxygen per se rather than by the immediate accumulation of unoxidized lactic acid (515) which (like pyruvic acid) stimulates oxidative processes further (241, 308) and interferes *in cardiac energy utilization (419), thus contributing to a detrimental* vicious circle Coronary vascular occlusion constitutes, therefore, the maximal hazard for cardiac function, while a thorough flushing of the coronary system with blood or with a perfusion fluid, containing glucose, permits a much longer maintenance of anaerobic cardiac *activity by washing away the accumulated unoxidized toxic meta-*bolites, especially lactic acid (515).

The *utilization of energy*, provided by ATP for cardiac muscle *cell contraction, is made possible, according to current theories* (40, 560), by the partial dephosphorylation of ATP to adenosine diphosphate under the influence of the enzyme adenosinetriphosphatase (ATP-ase), which is probably identical with one chief constituent of the myocardial cell proteins, namely myosin (152) *Myosin and actin combined, as shown by the fundamental investi-*gations of *Szent-Györgyi* (541), form the contractile actomyosin molecule which becomes shortened, if exposed to ATP and if surrounded by an adequate electrolyte distribution The intracellular potassium stores are believed by *Szent-Györgyi* (541) to serve as insulating material, *separating actomyosin and ATP, until their temporary de-*pletion by diffusion of part of the potassium ions through the cell

membrane permits a close contact of ATP and actomyosin which is necessary for contraction of the latter Beside its role in the myocardial systole, ATP is also instrumental in initiating the subsequent relaxation Both association (contracture) and dissociation (*relaxation*) of actomyosin are influenced by the intracellular electrolyte content (245) The presumable role of acetylcholine in facilitating the transmembranous migration of electrolytes has been discussed on p 80

Great emphasis is being placed by *Lenzi* and *Caniggia* (332, 333) on the "*cationic gradient*", that is, on the relative intra- and extracellular concentrations of both sodium and potassium, as a prominent factor in myocardial cell contractility The concept of these authors is based on observations of *Fleckenstein* (175, 177) which suggest a direct dependence of the electric membrane potential of muscle cells on the electrolyte gradient and, in turn, a decisive influence of this membrane potential upon cellular action potential and con-

... cardiac action during systole Na^+ enters the cell and K^+ leaves it, during the recovery phase, the electrolyte distribution is restored, whereby energy, supplied by the intermediary myocardial carbohydrate metabolism, is used (and thus wasted for mechanical purposes) for re establishing the 'initial gradient' against the gradient slope Differences in the transmembranous migration velocity of Na^+ (slow) and K^+ (fast) ...
by chan ...
the diffe ...
and rep ...
the opir ... optimal cardiac contractility depends more on the constancy of the intra extracellular cationic gradients than on the absolute electrolyte concentrations within and around the cells However, *Hajdu* (245) has produced evidence in favor of a major importance also of the absolute total cellular ion content for the maintenance of actomyosin adaptability He ascribes to certain potassium changes two antagonistic effects namely ...
of act ...

... by the resulting increase of the membrane potential and its influence on the cellular pH Although

most of this experimental work was carried out with potassium, there is reason to assume that the electrophysical phenomena under question are similarly attributable to fluctuations of sodium, as far as these affect total intra- and extracellular ion concentrations and contents (245, 332, 333, 376).

It must be mentioned here that recent investigations by *Fleckenstein* (176) on frog muscles, which prove that contraction occurs without a diminution of muscular *ATP*, and despite a far-reaching elimination of phosphocreatine, are apt to cast some doubt on the validity of the above-outlined theories of ATP breakdown and resynthesis also regarding the heart muscle. The electrophysical phenomena of electrolyte diffusion and their effects on membrane potentials and on depolarization and repolarization are assuming increasing significance in the interpretation of muscular contractility and cardiac rhythmicity. *Fleckenstein* (176) suggests that the dissociation of phosphocreatine may serve the recharging of the muscle cell membranes rather than the resynthesis of ATP. Contraction of actomyosin threads has been seen to occur under a variety of conditions in the absence of ATP (476).

8. Interference of Neurohormones in Cardiac Energy-Producing and -Utilizing Processes and Related Electrical Phenomena

There seem to be several reasons for the scarcity of work, devoted so far to the interference of the catecholamines and of acetylcholine in the chemical and physicochemical processes of cardiac energy production and utilization the largely problematic nature of these processes, many of whose basic features are still in need of further clarification, the difficulty in establishing clearly specific effects of the individual neurohormones, undisturbed by interference on the part of their respective "antagonists", and an apparent lack of realization that all types of neurohormones are constantly present in the heart muscle and fundamentally important not only for its physiological activity but also for its pathological functional and structural derangements

The ability of the completely denervated isolated heart to function for hours does not prove its independence of neurohormonal influences since a prolonged presence of both metabolically active norepinephrine and epinephrine, and of acetylcholine-yielding pro-acetylcholine in the myocardial tissue has at least not been ruled out The myocardial catecholamines are only partially reduced after sympathectomy (218, 461) and can be neither diminished nor inactivated by sympatholytic drugs (450) Thus, it seems practically impossible to completely eliminate either adrenergic or cholinergic influences from the beating heart and to clearly evaluate the quantitative degree of their specific participation in the basic processes of cardiac contraction

[illegible] interpretation of neurohormonal interference in myocardial energy [illegible] theories concerning [illegible] upon observations [illegible] and that of auto- [illegible] such difference [illegible] catecholamines, [illegible] tion Both pheno- [illegible] 4) Its total cate- [illegible] of epinephrine [illegible] content in labile phosphate of the skeletal muscle [illegible] the myocardium, especially regarding phosphocreatine and ATP (83, 421), and the relative inability of the skeletal muscle to utilize lactic acid (lit. 515).

A) Effects of Catecholamines

The effects of norepinephrine upon the intermediary cardiac metabolism have not yet been studied, but whatever information was obtained from experiments with epinephrine may be considered qualitatively, if not quantitatively, valid also regarding norepinephrine.

The following metabolic areas of catecholamine interference will be considered (table 2):

Table 2

Effects of Neurohormones on Myocardial Metabolism

Type of Neurohormones		Oxygen Consumption	Energetic Efficiency	Glycogen	Lactic acid	Phosphocreatine	ATP	ATP-ase Activity	Intracellular	
									Na +	K +
Catecholamines*	Small doses	↑	↓	=	=	=	=	=	=	=
	Large doses	↑	↓	↓	↑	↓	↓	=	↑	↓
Acetylcholine		↓	↑	↑	=	?	?	=	?	?

* Epinephrine and norepinephrine. Most of the data on which this table is based were obtained by experimentation with epinephrine or [illegible]

a) Substrate (glucose, lactic acid, glycogen), b) labile phosphate bonds and respective enzymes, c) electrolytes.

ad a) Under normal conditions, cardiac oxidative processes take place largely at the expense of the *myocardial carbohydrates,* lactic acid furnishing the bulk of this material (159, 160, 215, 377), but fatty-acids are likewise utilized to a considerable extent (37, 53, 116, 215, 553) The *augmentation of oxidative processes by* epinephrine in general (252, 358, 564) and in the heart muscle in particular (162) is believed to be caused essentially by an increased combustion of carbohydrates (429) However, this has not yet been proven to be true for the heart of the intact animal or human The three best-known features of epinephrine-induced alteration of carbohydrate metabolism are 1. a reduction of myocardial glycogen (69, 98, 397, 515) which may lead to complete glycogen deprivation of the heart (115) but which may also be lacking, probably according to dosage and to cholinergic counter-regulatory effectiveness (163, 327, 537) (see below), 2 an accumulation of lactic acid in the heart muscle (563), accompanied by an increased delivery of lactic acid into the blood (220) with resulting acidification of the latter (207) and a reduced uptake of lactate from the coronary circulation, presumably because of a diminution of the blood-to-tissue gradient (68, 214), and 3 a diminished ability of the heart muscle to absorb and assimilate glucose from the blood (233) in apparent analogy to the behaviour of other peripheral tissues (112, 531, 572) This last point seems difficult to reconcile with the contention that the epinephrine-induced increase of oxidative processes occurs prevailingly at the expense of carbohydrates (see above) *Bing's* recent finding (50) that *in the intact human heart in situ only 35% of the* energy production derive from carbohydrates and most of the rest from fatty acids, may necessitate a revision of the above-mentioned older conclusions which were based on experiments with isolated hearts or heart-lung preparations

The irregularity and even absence of glycogen losses from the myocardium in some of the experiments with epinephrine may have been due to differences in technique and dosage Since myocardial *hypoxia is a well-recognized factor in eliciting the anaerobic de-* gradation of glycogen to the stage of lactic acid (lit 163, 268, 515), [illegible] to leave [illegible] nay be assumed that epinephrine-induced myocardial accumulations of lactic acid, if occurring at all, are a secondary, toxic phenomenon They may be attributed to the hypoxia of parts of the heart

muscle, resulting from an excessive premature extraction of oxygen from the capillary blood, especially if it is combined with an inadequate coronary blood flow (fig 8) The hypoxia is probably further aggravated by the accumulating lactic acid itself (241, 308) which at the same time also inhibits a continued anaerobic utilization of the remaining glycogen stores (515) Cardiac glycogenolysis seems to go into effect if an exaggerated hypoxiating catecholamine action calls upon it as an anaerobic emergency mechanism Lactic acid as its endproduct cannot be further oxidized in the affected cell groups until oxidations fall again to a degree which does no longer exhaust the oxygen reserves of the coronary blood prematurely before it has reached all myocardial cells supplied by it (fig 8)

ad b) The *ATP content of the heart muscle* has been found by several workers to be decreased after epinephrine administration (95, 397, 563) Here too, a causative role of cardiac hypoxia should be suspected in view of the analogy with the ATP losses of hearts artificially deprived of oxygen (99, 515), and because lack of oxygen interferes with the synthesis of ATP (262) Addition of ATP to hearts, made hypodynamic by overdosage of epinephrine, was found capable of reactivating them (104) The activity of ATP-ase in the heart does not seem to be altered by epinephrine (398) *Myocardial phosphocreatine* is likewise diminished by epinephrine in larger doses (95, 397, 563) Small doses do not cause marked reductions of either ATP or phosphocreatine (563) and thus do not interfere seriously in cardiac dynamics despite impaired efficiency (231) in contrast to large, toxic doses which contribute to the development of cardiac failure (see p 126)

It is worthy of note that strenuous muscular exercise which is associated with a marked increase of the catecholamine (especially epinephrine) content of the heart muscle (275, 444), leads, accordingly, to a diminution of myocardial glycogen, ATP [illegible]

[illegible] during muscular exercise (361)

ad c) Observations concerning the influence of the sympathomimetic catecholamines on *myocardial electrolyte metabolism* are still quite rudimentary Changes in the intracellular movements of potassium are closely linked with carbohydrate metabolism, in that the assimilation of glucose and glycogen-synthesis are accompanied by a "binding" of potassium whereas potassium ions are "released" when glycogen is hydrolyzed (325, 533) According to *Verzár* (552), this latter process takes place during each contraction, coincident with the disintegration of a relaxing myosin-glycogen-potassium "symplex"

The above-mentioned glycogenolytic effects of catecholamine action can be expected to liberate K^+ in increased amounts and thus to influence the intracellular electrolytic milieu as well as the intra-extracellular cationic gradient and cellular membrane potential (see p 91)

A specific study of the effect of small and medium doses of epinephrine and norepinephrine on the intra- and extracellular electrolyte distribution in the heart muscle by *Robertson* and *Peyser* (479) did not yield conclusive results but large doses of epinephrine were followed by a definite intracellular increase of Na^+ and some decrease of K^+ Extracellular water was augmented in all experiments Similar changes were observed in artificially anoxiated heart muscle (260), and losses of K^+ from the myocardium of perfused hearts occurred after addition of epinephrine and norepinephrine (384) These metabolic influences and a presumable reaction of epinephrine with specific receptors at the cell membrane (348) seem to account for the negative surface potential of the heart muscle cells, which is induced by sympathetic stimulation (121, 198) and epinephrine (272, 517), while the effects of epinephrine on the cellular action potential are still controversial (172, 518) The rate of repolarization was found to be accelerated by epinephrine at the beginning of the systole but slowed during the phase of the T-wave (172)

It should be reiterated here that the experimental results obtained with epinephrine which were discussed in the preceding paragraphs may be considered in principle as analogous to sympathetic nervous action (i e norepinephrine liberation) on the heart but with the understanding that the effects of norepinephrine are less intense at least as far as oxidative processes are concerned

B) Effects of Acetylcholine

In contrast to the rather extensively explored effects of the catecholamines upon intermediary cardiac carbohydrate meta-

bolism, very little information is available concerning its behavior under the influence of acetylcholine whose oxygen preserving and efficiency improving action (see p 86) is still unexplained (table 2). It has been stated by one investigator (545) that myocardial glycogen is increased by infusion of acetylcholine Dehydrogenation of succinate and lactate were found unaltered (499) On the other hand, the apparent indispensability of acetylcholine for myocardial contraction (404a, 487), and its tendency to liberate K^+ (284, 331, 409) point toward some participation in carbohydrate catabolism No direct evidence could be obtained in favor of an interference of acetylcholine in myocardial recovery metabolism as a possible cause of its problematic negative inotropic effect (29) (see p 81)

The reciprocal liberation of acetylcholine by K^+ (45, 348), presumably from pro-acetylcholine stores (487), may constitute a feature of the apparently inseparable interplay of adrenergic and cholinergic interferences in cardiac cellular metabolism This is also suggested by the potentiation of cholinergic effects through small doses of epinephrine (94, 231, 234) and vice versa (375, 425), and the supposedly "diphasic" (532) or "amphomimetic" (124) action of both the catecholamines and acetylcholine

Relations between acetylcholine on the one hand, and ATP-synthesis and action on the other, are not yet clarified but there exists some evidence in favor of a mutual activation of these substances (46, 83, 543), and of a role of ATP in the process of acetylation (404a, 405) Hearts, made hypodynamic by an overdosage of acetylcholine could be revived by ATP (104) ATP ase activity is not influenced by acetylcholine (399)

Acetylcholine exerts either a weak negative (487) or no (89a 272) effect on the membrane potential of the beating heart It was found to leave the resting potential of the myocardial cells unchanged (272 487 590 or ...
their action potential (89a, 487 590) or ...
of chol nesterase in spl tting acetylcholine ...
exchange of Na^+ and K^+ (276 404a) T...
by acetylcholine (89a 172 272) where ...
Gaskell (197) and others (1 t 348) pre...
of the vagus Although vagal stimula on ...
in *the heart* a dec s ve s gnificance of th ...
to the auricle appears unlikely accord... ... *(194)* An elevation of the serum potassium concentration was found to increase cardiac reactivity to vagal stimulation (269b)

Baker a ...
hand and o ...
electrical m...
... ine proved *more* effective

than norepinephrine in overriding the electrical phenomena, elicited by acetylcholine The more potent hypoxiating properties of epinephrine may possibly account for this difference because hypoxia per se inhibits vagal effectiveness to some extent (594)

9. Interference of Hormones and Vitamins in Neurohormonal Regulation of Cardiac Metabolism

a) *Thyroid Hormone*

Among the hormonal interferences which modify the neurohormonal effects on cardiac metabolism, outlined on pp 81–86 and 93–95, those caused by the thyroid hormone are the most important or, at least, the best understood

At the outset, two not widely enough appreciated points must be emphatically stressed One is the invalidity of the teleological textbook myth that the cardiac effects of thyroid overactivity are attributable to adjustments of heart action "in order to fulfill" the metabolic "demands" of the tissues of the body. This convenient but rather metaphysical superstition, although convincingly refuted by *Rasmussen* (466) and others (328, 474) who demonstrated the mutual independence of peripheral and direct cardiac effects of the thyroid hormone, still dominates clinical thinking and teaching

The second point concerns a concept which has been propounded by the writer (444) for a long time and which was recently consolidated especially by *Brewster* (74, 74a) and others (277, 464), namely that the metabolic and, accordingly, functional effects of the thyroid hormone are elicited indirectly through potentiation of the intrinsic ubiquitous adreno-sympathetic catecholamines in the tissues, including the relatively large catecholamine deposits in the heart muscle Therefore, the cardiovascular effects of the thyroid hormone are to be considered as mediated by the catecholamines and *in principle identical with those of the latter*

Burn (91) and others (288, 544) have suggested that the thyroid hormone, by reducing tissue amine-oxidase, protects the catecholamines against enzymatic inactivation and thus enhances their specific effectiveness The observation of an exaggerated deposition of injected epinephrine in the heart muscle of thyroid-treated animals (329) seems to be consistent with this view *Bacq* (22) noticed an epinephrine-protecting effect of thyroxin in vitro However, other

amine oxidase inhibitors did not significantly alter the myocardial catecholamine content (156b) and, thus, the above-mentioned *hypothesis* is still open to question *Leduc* et al (329) consider also the possibility of a local methylation of norepinephrine to epinephrine in the heart, since norepinephrine was found diminished after administration of thyroid hormone On the other hand, both *Goodall* (218) and *Hokfelt* (275) observed an augmentation of myocardial *norepinephrine* under thyroxin treatment Thyroidectomy was followed by diminution of norepinephrine and increase of epinephrine (275) or failed to produce significant changes (218)

The functional cardiac manifestations under the influence of thyroid administration and overfunction, and their opposite in the absence of the thyroid hormone, are well known (lit 444, pp 34–41, 122–161) Thyroid induced tachycardia, increased vigor of ventricular contraction and augmented stroke volume appear identical with the effects of adrenergic action on the myocardium It is equally well known that the sensitivity of the heart to *epinephrine* is greatly accentuated by the thyroid hormone and *weakened in* its absence (lit 444, pp 35, 36, 74a, 132, 145) The ultimately fatal cardiac toxicity of both epinephrine and norepinephrine is *multiplied* by the thyroid hormone and diminished by thyroid inactivation (320, 430, 441)

The metabolic corollary of the thyroid induced catecholamine potentiation consists of a marked *enhancement* of myocardial oxygen [illegible] 5, 547), and a decrease of [illegible] while thyro dectom [illegible] 169, 370, 373, [illegible] 114, 170, 515, 521) and ATP (44, 370, 514) are depressed but ATP *ase does not* seem to be altered (104) The lactate content of the heart muscle was found *increased* (16) The thyrotropic hormone of the pituitary elicits similar changes (515) It is worthy of *note* that physical exercise *which* increases the myocardial catecholamine content (275, 442) accentuates *the* thyroxin induced *reduction* of glycogen and ATP, and the accumulation of lactate in the *heart* muscle (513a) Taking all in *all*, *the* parallelisms of thyroid *and* catecholamine action on cardiac metabolism are *so* obvious that the role of epinephrine and norepinephrine as mediators of thyroid action appears hardly doubtful

than norepinephrine in overriding the electrical phenomena elicited by acetylcholine The more potent hypoxiating properties of epinephrine may possibly account for this difference because hypoxia per se inhibits vagal effectiveness to some extent (594)

9. Interference of Hormones and Vitamins in Neurohormonal Regulation of Cardiac Metabolism

a) *Thyroid Hormone*

Among the hormonal interferences which modify the neurohormonal effects on cardiac metabolism, outlined on pp 81–86 and 93–95, those caused by the thyroid hormone are the most important or, at least, the best understood

At the outset, two not widely enough appreciated points must be emphatically stressed One is the invalidity of the teleological textbook myth that the cardiac effects of thyroid overactivity are attributable to adjustments of heart action "in order to fulfill" the metabolic "demands" of the tissues of the body This convenient but rather metaphysical superstition, although convincingly refuted by *Rasmussen* (466) and others (328, 474) who demonstrated the mutual independence of peripheral and direct cardiac effects of the thyroid hormone, still dominates clinical thinking and teaching

The second point concerns a concept which has been propounded by the writer (444) for a long time and which was recently consolidated especially by *Brewster* (74, 74a) and others (277, 464), namely that the metabolic and, accordingly, *functional effects of the thyroid* hormone are elicited indirectly through potentiation of the intrinsic ubiquitous adreno sympathetic catecholamines in the tissues, including the relatively large catecholamine deposits in the heart muscle Therefore, the cardiovascular effects of the thyroid hormone *are to be considered as mediated by the catecholamines* and in principle identical with those of the latter

Burn (91) and others (288, 544) have suggested that the thyroid hormone, by reducing tissue amine-oxidase, protects the catecholamines against enzymatic inactivation and thus enhances their specific effectiveness The observation of an exaggerated deposition of injected epinephrine in the heart muscle of thyroid-treated animals (329) seems to be consistent with this view *Bacq* (22) noticed an epinephrine-protecting effect of *thyroxin in vitro However, other*

catecholamines in the heart muscle after administration of desoxycorticosterone acetate (438) However, the interference of so-called mineralocorticoid and glucocorticoid actions in muscular and myocardial electrolyte balance (increase of intracellular Na^+ and decrease of K^+) (130, 246, 420, 478) and carbohydrate metabolism permits the assumption that myocardial neurohormonal effects can be modified by the adrenal corticoids For instance, desoxycorticosterone per se, although leaving myocardial ATP-ase (399), glycogen and lactic acid unchanged, seems to prevent the epinephrine-induced glycogenolysis and accumulation of lactate (516), and to intensify the inotropic effect of epinephrine on the frog heart (463) Adrenal cortical extracts also sensitized the heart to epinephrine (20, 463, 467) and increased the contracting force of the frog heart (188, 189) but not of the mammalian heart (422). Cortisone did not seem to be the effective component (246).

Adrenalectomy leaves the myocardial catecholamine content unaltered (275) or slightly reduced (439) It is followed by a diminution of cardiac glycogen (78, 83, 223, 515) and an increase of intracellular K^+ (131, 579), whereas phosphocreatine (356, 515) and ATP (265, 416, 515) remain relatively unaffected The adrenalectomy induced chemical abnormalities of the heart as well as the accompanying dynamic weakness of the myocardium (109) can be corrected by the administration of desoxycorticosterone and cortical extracts (110, 390, 515) *Schumann* (515) points out the differences between the pattern of the metabolic derangements of the heart in adrenal insufficiency and that in hypoxia

d) Gonadal Steroids



e) Pituitary Hormones



...of hypophysectomy and of ACTH administration have to be considered in terms of secondary adreno-cortical and other endocrine functional responses the effect of purified growth hormone on the heart may be regarded as more directly specific It consisted chiefly of a marked augmentation of myocardial norepinephrine No data on oxidative and intermediary cardiac metabolism are yet available

The involvement of the cholinergic system in thyroid overactivity is much more problematic and difficult to evaluate because of the overwhelming adrenergic preponderance. The effectiveness of stimulation of the cardiac vagus was found reduced by pretreatment with thyroid hormone (10, 274, 312) while thyroidectomy intensified it (274). *Hoffmann* et al. (274) have shown that acetylcholine liberates epinephrine-like material from the heart muscle of thyroid-treated animals in excess, while the opposite occurs after thyroidectomy. Conversely, we (451) have observed in a preliminary series of experiments that the pro-acetylcholine stores of the rat heart are partially exhausted by both thyroxin and epinephrine, presumably due to exaggerated liberation and utilization of active acetylcholine. *Wise* and *Hoff* (583) observed an intensified response of thyrotoxic hearts to acetylcholine, and auricular fibrillation which is believed to be elicited by a "collision" of adrenergic and cholinergic effects (see p. 76). It can be provoked with abnormal ease in the thyrotoxic heart by administration of cholinergic drugs (407). A prolonged P-R interval in some thyrotoxic individuals was interpreted by *Altschule* (12) as suggesting vagal stimulation. Thus, a simultaneous increase of both adrenergic and cholinergic activities, but with the former over-shadowing the latter, may be suspected in the thyrotoxic heart.

b) Insulin

Investigation of the influence of insulin on cardiac metabolism was always hampered by the fact that overdosages of insulin elicit secondary discharges of epinephrine from the adrenal medulla (lit 444) and, accordingly, an increase of myocardial catecholamines (447), especially of epinephrine (275), which results in augmented myocardial oxygen consumption (117), loss of cardiac glycogen (lit 515) and various adrenergic functional manifestations of the heart (201, 238, 334, 503) The specific cardiac effects of insulin per se are believed to be rather of a cholinergic nature (201, 233) which may explain the myocardial oxidation-depressing and glycogen-accumulating actions of insulin, observed by some workers (37, 117, 233) in contrast to those referred to above.

Deficiencies in the myocardial utilization of carbohydrates (117, 161, 548), proteins and fat (548) have been observed in diabetes, but their cardiac functional implications are of minor significance (242) They are normalized by the administration of insulin (217)

c) Adrenal Corticoids

Nothing is known so far concerning a direct influence of the adrenal corticoids upon cardiac innervation and neurohormone formation in the heart, except for a slight increase of the total

behavior of the beriberi heart (acceleration, increased output [lit. 444, 446]) and its increased sensitivity to injected epinephrine (523, 565) seem to represent the functional expression of exaggerated catecholamine activity while in certain species and individual instances bradycardia prevails instead (lit. 444, 446), probably due to atypical preponderance of the simultaneously augmented cholinergic activity (see above). This is also suggested by certain electrocardiographic phenomena (lit. 444, 446), by the occurrence of auricular fibrillation (582), and by the paradoxical absence of an excessive myocardial oxygen consumption (240, 402, 522) which one would otherwise expect to result from the high catecholamine concentrations in the heart. The oxygen-wasting activity of the latter seems to be partly compensated by oxygen-sparing cholinergic counteraction (see p. 86). The severe preterminal stage, however, appears to be regularly ushered in by an ultimately hypoxiating cardio-toxic adrenergic preponderance (540).

Interesting analogies exist between the dynamic and metabolic characteristics of the thiamine-deficient and the thyrotoxic heart (see this section, a). Since there is no reason to assume a deficiency in alimentary thiamine intake, it is believed (419) that the abnormally high thiamine requirement of the oxygen-wasting thyrotoxic heart creates a relative rather than an absolute thiamine deficiency. The findings of a diminution of the blood thiamine level, of reduced thiamine excretion, and of a decreased pyruvic acid tolerance in [illegible]

[illegible] cocarboxylase from vitamin B_1 has also been considered as a possibility (364).

In summarizing, the cardiac manifestations of thiamine def[illegible]

[illegible] heart muscle, usually with prevalence of the former.

h) Alpha-Tocopherol

An injurious influence of vitamin E def[illegible] and structure is w[illegible] cern the role of al[illegible]

F[illegible] lated c[illegible] impa[illegible]

Pitressin influences the cardiac oxygen supply by way of its coronary constricting action (lit 444) but the resulting detrimental effects may be mitigated by oxygen sparing vagal counter regulatory responses via the peripheral pressoreceptors These could be eliminated by vagotomy (lit 334)

f) Parathyroid Hormone

The hypercalcemic action of parathormone exerts characteristic effects on cardiac function and the Q-T interval (lit 444) but no investigations concerning specific myocardial metabolic alterations have yet been carried out *Hypercalcemia-induced slowing* of the heart rate was ascribed to vagal stimulation since it could be prevented by atropine (271) On the other hand, the epinephrine sensitivity of the heart seems to be increased in hypoparathyroidism (165) which is also believed to be the cause of occasional sudden cardiac deaths (258)

g) Thiamine

Influences of thiamine on the metabolism of the normal heart are not known but *Unna* and *Pick* (549) described an inhibiting action of thiamine on the transmission of nervous impulses at the synapses and end plates Accordingly, a lack of this action may explain the abnormal accumulation of catecholamines (218, 462) and of acetylcholine (48a, 369) in the heart muscle of thiamine-deficient animals The excess catecholamines are promptly removable by administration of thiamine (462) Since there exists also some evidence of an increased adreno-medullary secretory activity in thiamine deficiency (496), the excess catecholamine deposits in the heart muscle may be of both local neurogenic and adreno-medullary origin Degenerative changes which have been observed in the central and peripheral sections of the sympathetic and parasympathetic systems in thiamine deficiency (591) were suspected of contributing to the neurovegetative features of the beriberi syndrome but their specificity has been questioned (179)

Since thiamine diphosphate serves as cocarboxylase in the oxidation of pyruvic acid, *a characteristic chemical derangement* of the beriberi heart concerns the inadequate breaking down of pyruvate (419, 465) Part of the latter was found by some workers to be poured out into the coronary circulation (465) Others (240) failed to observe a significant arteriovenous difference in the coronary blood pyruvate concentration The extraction of glucose and lactate from the blood appeared likewise inhibited (240) Both the deficient oxidation of myocardial pyruvate, and the accumulation of catecholamines in the heart muscle can be assumed to contribute to *reductions* of cardiac ATP in thiamine deficiency (103) The usual dynamic

accelerated by excessive treadmill exercise which promotes catecholamine discharges (see p 72, fig 3, 73) (511) Epinephrine was also found to alter the plasma lipid ratios (140b) and to augment the incorporation of radioactive phosphorus in the aortic tissue (140a) It is of interest that severe renal excretory insufficiency, which is always associated with an increase of the blood catecholamine concentration (see p 123), predisposes to the development of arteriosclerosis (542a)

Prolonged general hypoxia causes degenerative changes in the aortic wall (80), and it seems possible that catecholamine induced local hypoxia is prominently involved in the pathogenesis of lesions of the coronary arteries which, in combination with other factors (lipid metabolism, etc), provide the basis for the development of full fledged coronary atherosclerosis with all its harmful myocardial implications Whether the apparent gradual increase of the arterial catecholamine content with advancing years (437a) contributes to the age distribution of coronary atherosclerosis would have to be further investigated

The phenomenon of *cardiac hypertrophy* is a complex metabolic one and not to be explained simply as a result of increased myocardial work against an abnormal mechanical resistance (see p 22) It is inseparably dependent on the presence in the body of the pituitary growth hormone (47, 135) The h

of th

(387

card ... oxidative processes (515), such as ventricular distention (*Starling's* law) and thyroid potentiated catecholamine action (lit 444) (49, 236), and by artificially induced hypoxia (550) Water and electrolyte content of the hypertrophic heart muscle is not necessarily abnormal (290), even though the alimentary intake of large amounts of sodium is a potent contributory factor in the development of cardiac hypertrophy (519)

Sympathectomy (235, 289), thyroidectomy (240) and

ad

... catecholamine inactivation (see p 99, 101) may be suspected of playing a part

10. Nervous and Neurohormonal Influences on Cardiac and Coronary Structure

The *structural integrity of the heart muscle* depends on its intrinsic metabolic normalcy and on the coronary flow The latter, in turn, may be profoundly altered by structural lesions of the coronary vessels, in whose origin local metabolic factors are likewise involved

Disseminated foci of hyaline degeneration, necroses and scarring of the myocardium have been frequently observed after injections of epinephrine (lit 444) and under conditions which are associated with discharges of norepinephrine and epinephrine, such as faradization (269), strenuous exercise (81, 164) and insulin overdosage (lit 444) *Epinephrine-induced myocardial lesions are further* markedly accentuated by the catecholamine-potentiating thyroid hormone (236) Prolonged treatment with acetylcholine, which, besides its direct "muscarinic" effect, stimulates adrenosympathetic neurosecretion and thus increases the cardiac catecholamines (see p 70, 72, fig 3), was seen to produce analogous degenerative changes in the heart muscle (247, 263)

The finer mechanism by which the interference of catecholamines in heart metabolism damages myocardial tissue is not clearly understood but their intense hypoxia-producing and lactic acid-accumulating effect (see p 82, 85, fig 8, 94), possibly also losses of *potassium (237a), may well constitute the decisive injurious factor*

Catecholamine-induced tissue hypoxia may equally affect the *walls of the coronary arteries,* predisposing them to the development of sclerosis and, thus, contributing in a vicious circle to further myocardial hypoxia All arterial walls contain catecholamines which derive from their sympathetic nervous terminals and from the adrenal medulla (lit 444) Not only the well-known media necrosis but also thickenings of the intima are caused by injections of epinephrine (lit 444) and, to a lesser extent, of norepinephrine (185) These lesions are markedly aggravated by the thyroid hormone (418) which increases the oxygen consumption of arterial tissue (76, 307) like that of the myocardium (see p 99) The deposition of cholesterol in the intima is intensified by epinephrine (lit 444) and by nicotine (129) The latter stimulates the sympathetic ganglia (see p 108) Statistical evidence suggests an enhancement of coronary atherosclerosis by tobacco smoking (140, 250, 372, 492) In animals, the deposition of cholesterol in the coronary vessels appeared greatly

b) *Vagotropic Drugs*

Beside drugs which are chemically related to acetylcholine, such as acetyl beta-methyl-choline chloride (Mecholyl), and which mimic the effects of acetylcholine, we have to distinguish substances which are believed to stimulate the vagus directly, such as the veratrum alkaloids, and others which potentiate intrinsic acetylcholine action by inactivating cholinesterase

The *veratrum alkaloids*, by activating the Bezold-Jarisch reflex mechanism (see p 76) (293), elicit vagal cardiac deceleration, whereby the left ventricle is believed to be the chief receptor area (133), and a retardation of epicardial repolarization seems to occur (151) The influence of the veratrum alkaloids upon cardiac energy metabolism resembles that, exerted by the digitalis glycosides (382) (see below, *f)*) One of them, Veratramine, was found by *Krayer* (317) to counteract the chronotropic, but not the inotropic effects of epinephrine and of cardiac sympathetic stimulation ATP-ase activity was reduced by veratrine (398)

Physostig- [illegible]
down of acetyl [illegible]
(lit 219) Phy [illegible]
strate in the h [illegible]

Norepinephrine may be mentioned among the vagotropic drugs *insofar* as it elicits a powerful cardiac vagal stimulation via the vascular pressoreceptors provided that it is administered as a "drug" into the blood circulation instead of its natural neurosecretory discharge into the heart muscle itself (see p 78 79)

c) *Vagolytic Drugs*

These are represented mainly by *atropine* It does not inactivate acetylcholine chemically (487), nor does it prevent its synthesis (354) It is rather believed to function through blockade of the cardiac acetylcholine receptors (487), probably via cell surface action (489) in a competitive manner (25, 26) *It elevates* the heart rate by permitting adrenergic preponderance The coronary bed is dilated accordingly (see p 77) (lit 506) Faradically induced auricular fibrillation in which acetylcholine action plays a significant role (see p 76, 81) can be prevented or abolished by atropine (93, 581) The underlying metabolic processes are still unexplored

Quinine compounds, especially quinidine, may be mentioned in this group, as they inhibit the bradycardic effect of vagal stimulation and prevent or abolish auricular fibrillation They depress ATP ase activity (490a) *Procaine amide* acts similarly by depressing myocardial excitability, but no definite relations to cholinergic activity have been established in this respect (lit 219 p 29)

11. Interference of Drugs in Neurohormonal Regulation of Cardiac Metabolism

In this section, several drugs will be discussed which interfere or may be assumed to interfere directly in the activities of the cardiac neurohormones, or which may modify the metabolic effects of the latter. Experimental work done in these fields is relatively scarce and quite fragmentary.

a) Sympatholytic Drugs

No evidence exists which would suggest a genuine "lytic", i.e. destructive action of any one of the drugs of this group on the sympathomimetic catecholamines. Three of the most potent ones (Dibenamine, Regitine, and benzodioxane) did not diminish the amounts or pharmacodynamic effectiveness of norepinephrine and epinephrine present in the heart muscle (450). In fact, Regitine and Dibenamine caused even an increase of myocardial norepinephrine, which may explain their cardio-acceleratory action (394, 410, 555, 593). Compared with their marked antagonistic effectiveness against the pressor activity of epinephrine and norepinephrine, their catecholamine-blocking influence on the heart (rate, output, electrocardiogram) is negligible (138, 244, 394, 410, 459, 557). This applies to catecholamine injections as well as to sympathetic stimulation. It holds true likewise concerning the ergot alkaloids and Priscol (lit. 410). Only in isolated hearts was benzodioxane found to exert a depressant influence and to reduce the inotropic effects of epinephrine and of sympathetic stimulation (368).

Since neither a destruction of the catecholamines nor an alteration of membrane [illegible] (410) are met [illegible]

[illegible] pective "receptors" seem to differ from those in other contractile tissues It must be emphasized, however, that one manifestation of catecholamine toxicity, namely the hydrocarbon- (cyclopropane, etc.) -aggravated tendency toward arrhythmias, especially toward ventricular fibrillation (192), can be effectively counteracted by Dibenamine (305, 410).

The underlying metabolic and electrophysical mode of action of the sympatholytic drugs is unknown Neither is the practically unlimited life-preserving effect of Dibena- [illegible] effect of Priscol and benzodioxane [illegible] learly understood Hemo- [illegible] phenomenon (411)

b) Vagotropic Drugs

Beside drugs which are chemically related to acetylcholine, such as acetyl beta methyl-choline chloride (Mecholyl), and which mimic the effects of acetylcholine, we have to distinguish substances which are believed to stimulate the vagus directly, such as the veratrum alkaloids, and others which potentiate intrinsic acetylcholine action by inactivating cholinesterase

The *veratrum alkaloids*, by activating the Bezold-Jarisch reflex mechanism (see p 76) (293), elicit vagal cardiac deceleration, whereby the left ventricle is believed to be the chief receptor area (133), and a retardation of epicardial repolarization seems to occur (151) The influence of the veratrum alkaloids upon cardiac energy metabolism resembles that, exerted by the digitalis glycosides (382) (see below, *f)*) One of them, Veratramine, was found by *Krayer* (317) to counteract the chronotropic, but not the inotropic effects of epinephrine and of cardiac sympathetic stimulation ATP ase activity was reduced by veratrine (398)

Physostigmine (eserine) and d [illegible]
down of a [illegible]
(lit 219) [illegible]
strate in t [illegible]

Norepinephrine may be mentioned among the vagotropic drugs insofar as [illegible]
a [illegible]

c) Vagolytic Drugs

These are represented mainly by *atropine* It does not inactivate acetylcholine chemically (487), nor does it prevent its synthesis (354) It is rather believed to function through blockade of the cardiac acetylcholine receptors (487), probably via cell surface action (489) in a competitive manner (25, 26) It elevates the heart rate by permitting adrenergic preponderance The coronary bed is dilated accordingly (see p 77) (lit 506) Faradically induced auricular fibrillation in which acetylcholine action plays a significant role (see p 76, 81) can be prevented or abolished by atropine (93, 581) The underlying metabolic processes are still unexplored

Quinine compounds especially quinidine may be [illegible]
inhibit the [illegible]
fibrillat [illegible]
depress [illegible]
have bee[illegible] discussed in this respect (lit 219 p 29) [illegible] relations to cholinergic activity

d) Ganglionic Stimulating Drugs

The ganglionic stimulating "nicotinic" properties of acetylcholine have been discussed on p 70 *Nicotine* itself exerts both stimulating and subsequent paralyzing effects on all autonomic ganglionic synapses, probably by influencing their responsiveness to locally liberated acetylcholine (219, p 29, 427) According to prevailing sympathetic or vagal stimulation or paralysis respectively, *tachycardia or bradycardia develop and the coronary flow* increases or decreases (lit 9) The effects depend largely on the dosage applied An additional adrenergic component, acting on the heart, is due to liberation of epinephrine from the adrenal medulla (lit 9) It is to be anticipated that the alterations of myocardial metabolism which are evoked by nicotine, are identical with those, produced by catecholamine and acetylcholine action or inaction respectively (see I 6, 8) A hypothetical nicotine induced discharge of posterior *pituitary hormone has been made responsible for signs of hypoxiating* coronary artery constriction (lit 9)

e) Ganglionic Blocking Drugs

Tetraethylammonium chloride (TEA) and *methonium compounds* (pentamethonium and hexamethonium) cause general autonomic ganglionic blockade by elevating the threshold of the synaptic cell reactivity to acetylcholine, liberated there by preganglionic stimulation (5, 428) Here again, the cardiac reactions vary in accordance with pre existing sympathetic or vagal preponderance, provided *that the respective stimuli are preganglionic in origin* Postganglionic stimuli are not affected The coronary flow is secondarily involved *by the peripherally hypotensive effects of these drugs (118) In normal hearts, the oxygen consumption was found unchanged by* hexamethonium but cardiac work (efficiency) was diminished (118), whereas the failing human heart seems to respond in a different fashion (see p 126)

f) Myocardial Stimulating Drugs

The *xanthines* notably caffeine and the *theophylline compounds* act directly upon the myocardium causing an augmentation of the cardiac output (both heart rate and stroke volume) (lit 219), accompanied by increase of the cardiac oxygen uptake Coronary flow is increased (lit 229) but not always in proportion to the augmented cardiac work and oxygen consumption (180)

The action of *nikethamide* (coramine) resembles that of theophylline in that it was found to increase coronary flow cardiac output and oxygen consumption however with a diminution of oxidative energetic efficiency (141)

By far the most important drugs with direct myocardial action are the *digitalis glycosides* One of their characteristics is their relative ineffectiveness in metabolically normal, non failing hearts (lit 419, 588) (8, 211, 381), except perhaps under physical strain (396) Since most of the studies concerning their dynamic and metabolic effects were therefore carried out on functionally insufficient heart muscles, the problem of their specific activity is closely interwoven with that of cardiac failure Hence, it will be necessary in the following to anticipate consideration of certain features of heart failure which are to be discussed in greater detail on pp 123-129

The most outstanding and most regularly observed effect of the

259, 381, 435, 555, 589) Total myocardial oxygen consumption of isolated hearts varied under the influence of digitalis (159, 173, 211, 232 494 587) In the failing human heart in situ, no change of either the absolute oxygen consumption or coronary flow was elicited (52) The coronary flow responses of experimental hearts were inconclusive (229)

The behavior of myocardial glycogen under digitalis administration was likewise irregular (lit 588) but the utilization of glucose seems to be increased (233), as also indicated by the respiratory quotient (150) Uptake and utilization of lactic acid were found augmented (383), resulting in a corresponding reduction of the acidity of the coronary venous blood (383) The mechanism by which the digitalis glycosides tend to normal

...immediate proportionate resynthesis of these high energy phosphate bonds ATP ase activity has been found to be intensified by digitalis glycosides (398) Some investigators (283 419) assume that they promote the polymerization of actin by facilitating the utilization of available phosphate bond energy The

observation, made in some isolated perfused hearts (562) that strophanthine is capable of restoring reduced oxygen consumption as well as phosphocreatine and ATP-synthesis to normal, suggests that the process of aerobic energy formation may possibly also be enhanced to some extent by this particular glycoside, but altogether, the question as to whether interference of digitalis in the oxidative processes of the cardiac recovery phase constitutes a significant feature of its therapeutic effectiveness, is still a controversial one (419). *Sarre* (497) produced some clinical evidence for a difference in the types of modification of myocardial oxygen supply (coronary circulation?) by strophanthine on one hand, and by Digilanid on the other.

It is of interest that the digitalis glycosides proved more or less ineffective in heart failure which had been experimentally produced by anoxia (lit 588), and in such *conditions as thyrotoxicosis and thiamine deficiency with heart failure (174, 570), in* which a catecholamine-induced myocardial hypoxic element seems to participate beside a deficiency of pyruvate oxidation ... be consistent with the hypothesis t ... in those forms of heart failure, in ... energy for conversion into mechanical work, thus an essentially nonoxidative process, is disturbed (419, 588).

The electrolyte distribution in failing hearts (see p 125) was found to be influenced by therapeutic doses of the digitalis glycosides in that the latter tend to augment the potassium (70, 108, 243) and to diminish the sodium content (108) of the heart muscle.

Several similarities of digitalis action with the effects of cholinergic activity, especially the improvement of energetic efficiency, slowing of atrio-ventricular conduction and of the heart rate, have *been considered as suggesting a central stimulation of the vagus* (120, 315), or a potentiation of acetylcholine effects in the heart muscle (4, 202, 232), or an inactivation of cholinesterase (127). *However, neither an increase of myocardial acetylcholine nor an* inhibition of cholinesterase activity could be ascertained under the influence of strophanthine (322). The latter has even been suspected *(221) of relieving esterase inhibition. Besides, certain features of* (muscarinic) acetylcholine action, such as marked effectiveness on the normal heart, negative inotropic influence, definite reduction of oxygen consumption, *absence of S-T depression, etc. distinguish* it from digitalis effects.

... bed to the digitalis ... holamine-induced ... dative energy into mechanical work, can be corrected by digitalis (see p 126, 129)

g) Coronary Dilating Drugs

It has been mentioned before (see p. 77) that coronary flow is determined largely, if not entirely, by the primary metabolic and [illegible] effect of drugs [illegible]

mind. This applies e.g. to the coronary dilatation under [illegible] of the xanthines (see p. 108) and probably likewise, at least partially, to the effect of the classical vasodilators, the *nitrites* (229), even though almost no attention has been paid so far to their possible direct interference in myocardial metabolism.

The stroke volume was found by some workers (71, 342, 566), but not by others (561), to be decreased by nitrites. The catecholamine-induced "hypoxic" changes of the electrocardiogram during exercise (491, 505), after injection of epinephrine or norepinephrine (457a) (fig. 10) and during [illegible] anesthesia (457a) could be abolished [illegible] were confirmed by *Eckstein* [illegible]

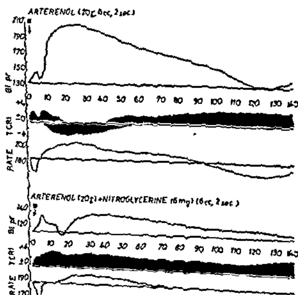


Fig. 10. Abolit[illegible]

dog [146]) Moreover, since the cardiac accelerations, provoked by epinephrine or by cardiac sympathetic stimulation, were reduced or abolished by nitroglycerine (453, 457a), it appears probable that the nitrites act upon the myocardium itself, though in a still unknown fashion Oxygen saturation of the coronary venous blood was found augmented after administration of nitroglycerine (180), but the epinephrine induced exaggerated oxygen consumption by the heart muscle of dogs was not altered (146) (Oxidations [310] and ATP ase activity in arterial tissue were diminished [97]) Epinephrine-induced dynamic reactions of the papillary muscle were not significantly changed by nitroglycerine (191), but the contracting effect of the catecholamines on aortic strips was abolished by nitrites (187) In any event, a thorough study of nitrite interference in myocardial metabolism appears desirable

Another potent "vasodilator", *Khellin* (18, 340) seems also to possess favorable cardio metabolic properties as a redox system (546)

II CLINICAL FEATURES

Inductive application of the principles, discussed in the preceding sections, to a variety of clinical cardiac syndromes makes it possible to reconcile certain inconsistencies of current mechanistic concepts and should facilitate both the understanding of pathogenic mechanisms and of rational therapeutic possibilities (tables 3, 4) even though vast areas of cardiac metabolic pathology are still awaiting exploration The bulk of the pertinent international clinical literature until 1953 is discussed and listed in the writer s book on "Hormonal and Neurogenic Cardiovascular Disorders" (444) and will not be quoted here in detail

1 Acute Adrenergic Effects

a) Angina Pectoris

The syndrome of *angina pectoris*, traditionally attributed to myocardial hypoxia due to coronary sclerosis (or "spasm") plus increased cardiac work occurs frequently without any increase of cardiac work and not infrequently in the absence of significant coronary sclerosis (lit 444, p 368–370) (443) The concept of a coronary spasm was construed as a convenient stop-gap hypothesis at a time when the phenomenon of metabolic, catecholamine-induced myocardial hypoxia was still unknown

In most instances, anginal symptoms occur in situations which are connected with stimulation of the sympathetic system (exercise, emotions, exposure to cold temperature, overdosage of insulin, tobacco smoking) i e under conditions which are either known (see p 72, 73) or which may be expected to be accompanied by an influx of extra norepinephrine from the cardiac sympathetic nerves and/or epinephrine from the adrenal medulla into the avidly catecholamine absorbing heart muscle (fig 11) Exaggerated catecholamine discharges into the blood have been observed in angina patients during physical exercise (444, pp 378, 393), but it is obvious that the ease with which even normal amounts of oxygen wasting cate-

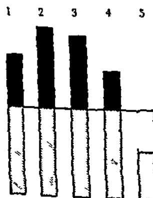


Fig 11 Alterations of the ... *which cause anginal symp* ... cise 3 Exposure to ... a ... ando [442] and II *Raab* and *J P Maes* [461])

cholamines will elicit acute painful myocardial hypoxia will increase with the degree of coexisting coronary sclerosis, i.e. with decreasing ability of the coronary vessels to dilate and, thus, to fulfill their normal compensatory function (fig. 8). Though acute myocardial hypoxia (angina pectoris) may occur in an otherwise normal heart due to an absolutely excessive influx of catecholamines (e.g. in cases of pheochromocytoma, after injection of epinephrine, etc. [lit. 444, pp. 85, 365]), the presence of coronary sclerosis will, of course, create a most important aggravating predisposition for painful degrees of catecholamine-induced myocardial hypoxia (rapid exhaustion of diminished "coronary reserve" [509] [fig. 12]). The sensation of

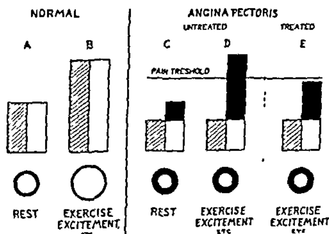


Fig. 12. Schematic Representation of the Pain-Producing Metabolic Mechanism of Angina Pectoris

covered

Black areas: Magnitude of myocardial oxygen consumption, inadequately covered by coronary oxygen supply (coronary reserve insufficient).

Circles: Coronary caliber.

A. No oxygen debt.

B. Despite *catecholamine-induced augmentation* of oxygen consumption, no oxygen debt, because of sufficient coronary dilatation.

C. Coronary stenosis at rest causes a minor, not painful degree of oxygen debt (or none at all).

E. Long range treatment (sympathectomy, X ray irradiation of adrenals, [illegible] thyroid therapy) reduces or inactivates hypoxiating catecholamines, thus depressing painful oxygen-wastage below pain threshold, unless coronary sclerosis is too far advanced.

pain was ascribed by Sir *Thomas Lewis* (338) to the appearance of an hypothetical 'substance P' in the heart muscle. It is probably identical with acutely accumulating unoxidized acid metabolites, notably lactic acid (see p. 94).

The argument that a coronary spastic factor in the anginal syndrome be indicated by the pain relieving effect of vasodilating drugs (nitrites, Khellin) disregards the probability of a direct influence of these drugs upon myocardial metabolism (see p. 111, 112).

Nearly all successful forms of long range treatment of angina pectoris (lit. 444, pp. 388–414) (fig. 12) are based (even if unbeknown to their proponents) on two basically related principles: I. diminution of the influx of hypoxia producing catecholamines

Table 3

Modes of Action of Antiadrenergic Forms of Treatment and Prevention of Angina Pectoris and Congestive Failure

Sympathectomy (cardiac)	Stops direct influx of norepinephrine into myocardium
Sympathectomy (thoraco-lumbar)	Reduces general discharges of norepinephrine and epinephrine including those from adrenal medulla
Ganglionic blockade (TEA, hexamethonium)	Reduces general catecholamine discharges
Roentgen irradiation of adrenal glands	Reduces exaggerated catecholamine discharges from adrenal medulla
Thyroid inactivation (surgery, thiourea, radio-iodine)	Reduces hypoxiating effectiveness of catecholamines in the heart muscle
Nitrites	Seem to counteract myocardial metabolites resulting from catecholamine induced cardiac hypoxia
Thiamine	Reduces cardiac catecholamines which had accumulated due to thiamine deficiency
Carotid sinus massage	Evokes acute myocardial oxygen preserving cholinergic preponderance
Prolonged physical training	Develops chronic efficiency improving oxygen preserving cholinergic preponderance
(Digitalis glucosides	Counteract presumably catecholamine-induced impairment of cardiac energetic efficiency but not catecholamine induced myocardial hypoxia; activation of acetylcholine questionable)
(Sympatholytic drugs	Ineffective on the heart [against intrinsic cardiac catecholamines] except temporarily in uremic hypercatecholemia)

into the heart muscle (cervico-thoracic sympathectomy stops the local neurosecretion of pain-eliciting efferent neurons, beside severing afferent pain-conveying fibers, roentgen-irradiation of the adrenal glands reduces adrenal medullary discharges), and 2 diminution of the hypoxiating metabolic effectiveness of the catecholamines which enter the heart muscle (thyroidectomy, thiourea compounds and radio-iodine eliminate the catecholamine-potentiating thyroid hormone [see p 98, 99]) The nitrites and Khellin may be suspected of antagonizing the pain-producing catecholamine effect in the heart muscle tissue itself (fig 10), beside dilating whichever portions of a sclerotic coronary system might have remained dilatable In cases of far-advanced coronary sclerosis, the functional therapeutic methods are likely to fail, and surgical revascularization may offer better results (lit 444, p 388) (Table 3)

Sympatholytic drugs are usually ineffective because of their inability to inactivate the intramyocardial catecholamines (see p 106) Occasionally, immediate relief of pain can be achieved by manual pressure on the carotid sinus (337, 536, 558) It produces a vagal cholinergic, i e oxygen preserving (see p 86) effect on the heart metabolism, independently of cardiac dynamics (193, 231, 536), and directly counteracts the catechol induced painful hypoxia Ganglionic blockade through hexamethonium and similar compounds was also found symptomatically effective (21, 339, 395), but antihypertensive drugs are apt to provoke anginal symptoms when the blood pressure falls too low for adequate coronary perfusion (299)

b) Myocardial Necrosis

Disseminated myocardial necroses like those elicited experimentally by the injection of epinephrine, or by excessive, cardiac catecholamine-augmenting exercise (lit 444, p 421), and by their hypoxiating action (see p 82–86), are frequently found in hearts whose vascular supply does not show any significant signs of impairment (lit 444, p 418) The lesions are located especially in the subendocardial layers and papillary muscles It would be interesting to study the length and structure of the capillaries in these areas from the point of view that erythrocytes, travelling through the longest or systolically most compressed capillaries, are the most likely to be completely deprived of their available oxygen before having reached all the cells which line their path (fig 8)

c) Complications of Myocardial Infarction

Some myocardial infarctions occur as a result of an intramural hemorrhage in the sclerotic coronary artery wall which then bulges forth into the vascular lumen It seems possible that these events are initiated by the sudden coronary dilatation which accompanies sympathetic cardiac stimulation (exercise emotional excitement, etc [lit 444, pp 415–427]) and which may lead to a tearing open of the vulnerable giant capillaries within the sclerotic arterial intima Sympathetic stimulation may also precipitate thrombus formation by dilating sections of the coronary vessels whose blood velocity slackens due to a rigid sclerotic narrowing of their lumen upstream from the dilated area Blood stagnation in such a relaxed and poorly emptied vascular section may then lead to local coagulation

Whatever the pathogenic mechanism which causes the individual attack of myocardial infarction may be, such accidents are often followed by indications of a profound functional involvement also of myocardial areas which were not directly affected a sharp reduction of cardiac output (lit 444 p 423), arrhythmias and ultimately congestive failure The first named phenomenon has been ascribed to a stimulation of the Bezold Jarisch reflex mechanism (see p 69 70

my

has [illegible] questioned (537a) In non infarcted portions of the left ventricle of patients who had died within a few days after an infarction [illegible]

creased (45

augmented

cially infar[illegible] dogs tachycardia and arrhythmias The latter could be suppressed by Dibenzyline and Regitine (252a 253) These workers consider an accumulation of catecholamines and of liberated K+ *in the injured* areas as responsible for the ectopic rhythms The above men[illegible]

influence of catechola[illegible]

p 99) on the cl nical

an important efficienc[illegible] possibly hypoxiating cardio toxic role of the sympathogenic neurohormones in the general cardiac complications of localized myocardial infarction

Life-saving effects of in ravenous nfus ons of norep nephrine and of s milarly ac ng compounds n patients wi h cardiogenic shock (264 495) are achieved through

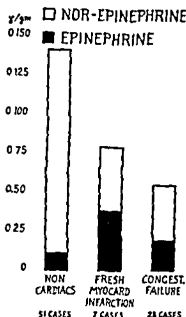


Fig 13 Norepinephrine (white) *and epinephrine* (black) *content of human hearts* (averages left ventricle) (after *W Raab* and *W Gigee* [449])

the combination of peripheral vascular constriction which restores the blood pressure level and a pressoreceptor mediated secondary vagal action on the heart (see p 78) In severe prolonged shock their effectiveness has been greatly increased by combination with cortisone (358a) Epinephrine and atropine are contraindicated

d) Sudden "Physiological" Death

Since World War II, relatively numerous instances of sudden unexpected death in apparently healthy young individuals have been described, in which autopsy did not reveal any significant morphological findings (lit 444, pp 428–435) In two instances, the catecholamine content of the heart was found increased (444, p 432) like in the hearts of experimental animals which had rapidly died after an injection of epinephrine (441)

Deaths from adrenalin overdosage have also occurred in humans and a fatal effect of accumulated adreno-sympathogenic catecholamines in the myocardium (acute ventricular insufficiency or fibrillation) seems a possibility in such cases The primary initiating mechanisms are unknown In some instances death was preceded by intense emotional excitement and/or physical stress (e g the messenger from Marathon a freshly captured lion which died trying to break out of its cage and whose autopsy findings were entirely negative [49a])

2. Subacute and Chronic Adrenergic Effects

a) *Thyrotoxicosis*

The *heart in thyrotoxicosis* (lit 444, pp 122–146) (see p 98) is constantly influenced by a state of exaggerated activation of its intrinsic catecholamine stores, even though their absolute quantity does not seem to be greatly increased (see p 99) Tachycardia, augmentation of stroke volume, and a tendency toward auricular fibrillation are the main functional characteristics of the thyrotoxic heart The last named feature may be caused by a presumably participating cholinergic factor (see p 100) Angina pectoris, though not uncommon, does not occur as frequently as one might expect in a condition with intensified catecholamine activity and myocardial oxygen wastage (see p 99) This apparent inconsistency may be explained by the protective influence, exerted by the thyroid hormone against the formation of intimal cholesterol deposits, and a correspondingly low incidence of coronary atherosclerosis in thyrotoxic individuals

Cardiac hypertrophy and degenerative lesions of the myocardium are frequently observed in thyrotoxic hearts (lit 444, p 140) They are probably attributable to the metabolic effects of exaggerated catecholamine action (see pp 104, 105 and 116) *Bing's* (51) report on a seemingly normal oxygen consumption per unit of estimated heart weight in one patient with thyrotoxicosis is at variance with experimental results (see p 99) and may not be representative of the syndrome.

Congestive heart failure of purely thyrotoxic origin (see p 126) is only rarely seen nowadays because of the usually successful early treatment with thyroidectomy, thiourea compounds or radio-iodine [illegible]

[illegible] ervening [illegible] is likely to precipitate congestive failure (341)

b) *Beriberi*

The beriberi heart (see p 102) in its classical oriental form (lit 444, pp 436–442) (446) resembles the thyrotoxic heart functionally regarding its usually accelerated rate, increased stroke volume, tendency toward arrhythmias and increased sensitivity to injected epinephrine As discussed on pp 102 and 103, thiamine deficiency,

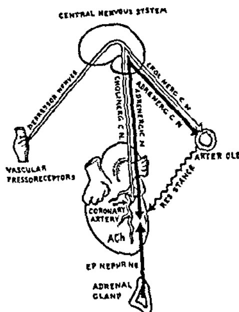
besides involving a lack of cocarboxylase which is needed for pyruvate oxidation, induces an absolute, potentially hypoxiating increase of the myocardial catecholamine content In this respect, the beriberi heart differs from the thyrotoxic heart whose catechol stores are merely overactivated However, a relative thiamine deficiency seems to exist also in the latter form of heart disease (see p 103) Both appear to have a certain degree of simultaneous cholinergic overactivity in common (see p 100, 103) This may become prominent enough in cases of thiamine deficiency to elicit bradycardia, a slowing of auriculo ventricular conduction, atrio ventricular block and auricular fibrillation (lit 444, p 437) (446) Congestive failure (see p 126) constitutes the terminal stage and it is of interest that evidence of a more or less pronounced thiamine deficiency has been obtained also in other, more common types of congestive heart failure (see p 128)

"Occidental beriberi" is a more complex syndrome of presumable multivitamin-deficiency It occurs particularly in alcoholics (56, 565) Congestive failure develops earlier and does not yield as readily to thiamine therapy as in oriental beriberi (lit 444, p 440) (446)

c) "Hypertensive" Heart Disease

So called "hypertensive" heart disease (lit 444, pp 457–475) is characterized by hypertrophy of the left ventricle, electrocardiographic signs of myocardial hypoxia, dilatation, and ultimate congestive failure (see p 123) Its structural changes which do or do not include degenerative lesions and fibrosis of all degrees (255) cannot be ascribed solely to the frequently coexisting but often quite minimal (255, 392, 417, 435) sclerosis of the coronary arteries, nor to the high blood pressure level as a predominant and indispensable pathogenic factor If and when left ventricular hypertrophy develops, a growing disproportion between muscular mass and capillary blood supply reduces the amount of oxygen available per individual enlarged myocardial cell (80, 237, 256, 477) (fig 8)

General sympathetic overactivity in the cardiovascular sphere, either absolute (due to emotional stimulating factors [512] or to cerebral arteriolar sclerotic ischemia [lit 444, pp 267–273]), or relative (due to failure of pressoreceptor mediated vagal counter-regulation [554]), is considered a prominent element in the pathogenesis of the "neurogenic" stage of essential hypertension (105,



F g 14 Neurohormonal influences in the pathogenic mechanism of hypertensive heart disease Adrenergic preponderance in myocardial metabolism may result from a) increased central sympathetic stimulat on (psychic cerebral arteriolar sclero c ischemia etc) b) inadequate cholinergic counterregulation (deficient pressoreceptor reactivity [*Lol hard* 554] or poss bly def cient acetylcholine format on in the heart itself)

444, 528 584) (fig 14) The analogies with the clinically often indistinguishable sustained type of hypertension, caused by pheo-

consumption per unit of estimated myocardial weight in cases of uncomplicated essential hypertension (51) appeared significantly increased (The accuracy of heart weight estimates in vivo remains problematic) Blood catecholamine levels (lit 444, p 275) and urinary catechol excretion were usually found within normal limits by the majority of investigators (157, 205 414, 448), while others (89b 279 321) reported augmentations in the urine

The lack of a clear cut proof of an abnormal intensity of adreno-sympathetic neurosecretion in uncomplicated essential hypertension does not rule out a relative predominance of catecholamine activity which might result from deficient vagal counter reflexes as suggested

Certain dynamic, metabolic and electrocardiographic (501) differences exist between the spontaneously developing weakness of the isolated heart and the condition of the "failing" human heart muscle whose absolute mechanical weakness, although usually taken for granted, is not a clearly established fact *for all forms of* "congestive failure" (89) The more common types of so called "low output" failure in "hypertensive", "arteriosclerotic" and valvular heart disease differ significantly from the "high output" failure of thyrotoxicosis, beriberi, cor pulmonale, arterio-venous shunt, etc, and only in the terminal phases do *their hemodynamic patterns* seem to merge into the fatal stage of absolute myocardial dynamic weakness

Little is known, so far, concerning the special intermediary metabolic characteristics of the different types mentioned, but the advent of coronary sinus catheterism *has paved the way for study* of these problems in the human heart in situ, and promises much valuable information In patients with valvular or arteriosclerotic heart disease and congestive failure, the following important findings were obtained by *Bing* and *Goodale* 1 Cardiac oxygen consumption per estimated weight unit of heart muscle was found normal (52) or increased (216) but the output was low, thus indicating that not energy production but the conversion of oxidative energy into mechanical work (i e efficiency) was significantly impaired (the same had been observed in experimental animal hearts [lit 588] [180a, 352]), 2 Extraction of glucose, lactate and pyruvate from the coronary blood, relative to arterial substrate levels, was essentially normal (50, 216) (Oxygen, glucose and lactate were utilized also in failing experimental *hearts [67, 306, 490]*, and in *these, the glycogen stores were found intact [553], unless the extrinsic oxygen* supply had been reduced [67, 490])

In failing blood-perfused hearts (heart lung preparations), the amount of ATP was unchanged, phosphocreatine was even increased *(586), suggesting a deficiency in utilization rather than in synthesis* of energy-rich phosphates Insufficient oxygen supply, however, caused exhaustion of such phosphate bonds (lit 588)

The quantitative assay of these unstable compounds in the autopsied human heart is hampered by the lapse of time between death and analysis Several American investigators determined, therefore, the amounts of creatine and phosphorus, and found them diminished in cases of congestive failure (113, 266, 343, 360, 403)

Adenine was likewise reduced (359) The conclusiveness of these findings as implying a loss of energy-rich phosphate bonds in the in vivo failing human heart has been questioned (588) but assumption of a preterminal state of severe cardiac hypoxia (see below) may explain their apparent inconsistency with the above mentioned findings in failing but not markedly hypoxic experimental hearts

Abnormalities of electrolyte distribution observed in autopsied failing hearts concern a low K^+ content (108 119 257, 290 360 576) which is usually associated [illegible] disease is never associated with congestive failure and total adrenalectomy has been found effective in abolishing the latter in cases of hypertensive heart disease (295 585) The functional significance of the corticoid induced myocardial electrolyte changes for cardiac dynamics remains problematic K^+, attached to phosphates, is involved in myocardial energy production (171 542) and the intra-extracellular cationic gradient is believed to determine cellular contractility (see p 91)

Reactivation of the anoxia-depressed heart muscle by reduction of the surrounding Na^+ concentration (376) seems consistent with this view and is perhaps explanatory of the therapeutic benefits obtained from dietary *sodium restriction* apart of the effect of such a regimen on the circulatory volume (l t 444 p 509)

A quantitative reduction of contractile protein (actomyosin) was reported in experimentally failing hearts of dogs (42)

Almost no attention has been paid so far to the question of abnormal nervous and neurohormonal influences as possible causal factors in the origin of the above-discussed metabolic features of cardiac failure *Yet, the specific efficiency impairing, potentially hypoxiating properties of the adreno sympathogenic catecholamines, and the role of acetylcholine as an antagonistic, efficiency improving agent and as a chemical link in the process of cardiac muscular contraction, stand out as fundamentally important phenomena which determine the metabolic state of the heart* It seems hardly imaginable that prolonged disturbances of the adrenergic cholinergic equilibrium in the heart should leave myocardial energy utilization and function intact

Is there any evidence of cardiac "neurovegetative" disturbances in clinical cases of congestive heart failure? The technical approach to the investigation of this question is blocked by great difficulties and, as matters stand today, most of our reasoning has to be based on indirect clues and will have to *involve* a good deal of speculation which, however, is supported by extensive experimental and clinical observations

been mentioned above, may interfere, in view of existing evidence that acetylcholine "sensitizes" the mammalian heart muscle to inotropic dynamic catecholamine action (375), and that in those types of heart disease in which both adrenergic and cholinergic activity seem to be increased (thyrotoxicosis, beriberi; see below) the cardiac output is actually greater than normal.

Systematic investigation of the mutually compensating adrenergic-cholinergic cardiac mechanisms and of the reasons for the apparent disturbance of their equilibrium in so many human hearts (see p. 126, 133) seems one of the most urgent requirements of future cardiological research.

More attention will also have to be paid to the metabolic differences of the individual heart chambers as compared with each other under normal and pathological conditions Discrepancies in efficiency of the left vs the right ventricle, are likely to constitute a basic factor in the establishment of congestive manifestations in the periphery (fig 16) If individual ventricular metabolism curves could ever be worked out to supplement the families of dynamic ventricular function curves, as determined by *Sarnoff* and *Berglund* (495a), this would provide a far better insight into the fundamental phenomena of congestive heart failure than attainable with present-day techniques

It will be recalled that in certain forms of "high output" failure (thyrotoxicosis, thiamine deficiency) (fig 16), both adrenergic and cholinergic overactivity seem to coexist, though usually with marked preponderance of the former (pp 119, 120) In these instances, the mechanism of congestive failure differs from that e g in "hypertensive", arteriosclerotic and valvular heart disease, in that a lack of cocarboxylase interferes in energy formation (beside the catechol-induced impairment of energy utilization) In other, more common types of congestive failure, a secondary thiamine deficiency may participate as a subsidiary pathogenic element (lit 446) but without assuming such prominent significance as in beriberi and thyrotoxicosis

The digitalis glycosides whose principal action concerns the economical conversion of oxidative energy into mechanical work

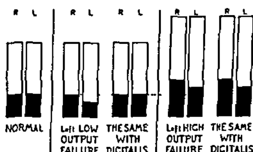


Fig 16 Hypothetical relations between oxygen consumption (white) *and work (cardiac output)* (black) *of right and left ventricle* (R L) in the normal heart, in "low output" congestive failure, and in "high output" congestive failure Digitalis restores efficiency in the former (e g in "hypertensive" heart disease) but not in the latter (e g in thyrotoxicosis, beriberi)

rather than the correction of abnormalities in energy formation (see p 109, 110) are relatively ineffective in the two last named types of cardiac failure (588) (fig 16) and also in the terminal, probably catecholamine hypoxia induced, breakdown phase of cardiac activity The therapeutic effects of digitalis seem to take place at or near the level of efficiency-impairing (not yet hypoxiating) processes by which the catecholamines disturb the economical conversion of energy into mechanical work, that is, in the assimilation of phosphate bond energy by the contractile actomyosin fibrils The apparent normalizing effect of digitalis on the distorted electrolyte distribution in the failing human heart (108) may play a part in this same non-oxidative process

[illegible] are less prominently involved than e g in hypertensive heart disease

One interesting aspect of congestive heart failure is the usual disappearance of preceding attacks of anginal pain coincident with its onset Reduction of physical exercise under such circumstances does not seem to be the only cause of this phenomenon as it is also observed in persons who had suffered from angina decubitus The metabolic peculiarities of the failing heart may in some way prevent the perception of pain Instead sudden episodes of catecholamine influx become now more likely to evoke acute cardiac asthma and pulmonary edema than symptoms of angina

f) Energetic-Dynamic Cardiac Insufficiency

'*Energetic dynamic cardiac insufficiency*' is a term, coined by *R Hegglin* (261), referring to states of myocardial weakness which are not or not necessarily accompanied by congestive failure, and as the clinical criterion of which *Hegglin* described a time dissociation of the dynamically effective mechanical systole, identified by the graphically recorded second heart sound (closure of semilunar valves) on the one hand, and of the electrical systole, identified by the end of the T wave, on the other In cases of presumable metabolic damage of the entire myocardium, the mechanical systole is abnormally shortened A simultaneous abnormal prolongation of Q T, causing an interval of 0 04 seconds or more between the second heart sound and the end of the T wave, is considered pathognomonic for "energetic dynamic insufficiency"

Significantly, this phenomenon is only rarely observed in cases of "hemodynamic cardiac insufficiency" (congestive heart failure)

Leaning on *McMichael's* (380) concept that the syndrome of congestive heart failure is caused not so much by a primary disturbance of cardiac contractility as by reflectory veno-motor regulatory mechanisms outside of the heart, *Hegglin* (261) assumes that, e.g. in cases of hypertension or valvular disease with congestive failure, "the myocardial fibers are adequately handling their abnormal work load", and that the pooling of blood in the pre cardial venous system is essentially the result of extracardiac veno-motor mechanisms.

The fact that congestive failure develops, as a rule, in conditions which affect the different chambers of the heart in unequal degrees may account for an unequal distribution of their metabolic efficiency as an important factor in the phenomenon of "congestion". By contrast, the criteria of "energetic-dynamic" insufficiency are commonly seen in general metabolic disturbances under which all parts of the heart muscle suffer equally, such as hypopotassemia, Addison's disease, diabetic coma, infections, anemias, porphyria, etc., and also, according to *Hegglin* (261), in thyrotoxicosis and in the terminal stage of hypertensive heart disease when cardiac "fatigue" has set in. Since epinephrine shortens the mechanical systole (196, 573) and since the signs of "energetic-dynamic insufficiency" are also elicited by myocardial hypoxia (261), the above-mentioned observations in terminal hypertensive heart disease and thyrotoxicosis seem consistent with the assumption of catecholamine-induced myocardial hypoxia (pp. 119, 120). *Hegglin* (262) stresses losses of ATP as an essential factor causing hypoxic myocardial weakness, whereas in other ("toxic") disturbances of heart metabolism, a deficiency of ATP-ase activity is thought to be prevalent.

McMichael's and *Hegglin's* concepts offer the advantage of calling attention to the often overlooked fact that an actual absolute weakness of the heart muscle is by no means proven for all forms of congestive "heart failure", especially not for the "high output" types and the chronic forms before they have reached the terminal, presumably hypoxic stage which is refractory even to digitalis Impairment of energetic efficiency in terms of oxygen consumed, a feature which the catecholamine-treated and the heart in congestive failure have in common, is not necessarily identical with reduced absolute dynamic "efficacy" (301) *Burch* (89) goes so far as to say "It has not been proved that the syndrome" (of congestive failure) "cannot develop as a result of cardiac disease without mechanical failure of the heart as a pump" Catecholamine-induced impairment of energetic efficiency may be considered hypothetically as one important and common type of such metabolic "cardiac disease" but much more work will be needed to definitely establish this concept

3. Acute and Chronic Cholinergic Activity

a) *Carotid Sinus Syndrome and Other Syncopes*

Acute exaggerated cholinergic effects on the heart, causing bradycardia, partial or complete block of atrio-ventricular conduction, and even cardiac standstill, occur in the so-called carotid sinus syndrome It can be elicited by local anatomical or functional anomalies of the carotid sinus, involving overexcitability of the pressoreceptor reflex mechanism, or by abnormal conditions in the central synapses, or by an abnormal reactivity of the cardiac conductive apparatus (lit 444, p 334) The attacks are usually of short duration and detrimental to the myocardium only in case an accompanying fall of the blood pressure or prolonged cardiac stand still interferes with coronary blood supply

So-called vaso-vagal syncope and other forms of syncope (lit 551) in which a fall of blood pressure and cholinergic slowing of the heart rate participate are essentially of peripheral reflectory or central nervous origin and do not constitute problems of primary metabolic derangements of the heart Their secondary effects on coronary flow and oxygen supply resemble those of the carotid sinus syndrome

b) *Athlete's Heart*

The term "athlete's heart" will be used in the following to designate the physiological characteristics which distinguish the hearts of persons who had undergone prolonged systematic muscular training, from the average individual in our modern non-muscular civilization They have been studied most extensively by *H Reindell* (472)

The outstanding peculiarities of the hearts of athletes, especially *of those* engaged in endurance sports (marathon runners long-distance swimmers [illegible]
t [illegible]
o [illegible], rapid deceleration after exercise, absence of hypoxic alterations of S T and T even under extreme stress, often slow atrioventricular *conduction*, *small stroke* volume at rest but great *augmentation* of the stroke volume during exercise In many instances the radiographic *size* of *the* heart was found markedly enlarged (lit 444) but *capable of* vigorous contraction to near normal dimensions during *exercise* (39, 472) and during reduction of venous refilling by means of the Valsalva maneuver (472) This latter phenomenon distinguishes the *athlete's* heart

sharply from the flabby dilated myocardium in advanced "hypertensive" or arteriosclerotic heart disease which has completely lost the ability to contract to normal size The dilatation of the athlete's heart is not accompanied by any congestive manifestations It has been designated as "tonogenic" (313, 596), "nonorganic" (575) or "regulatory" (470, 472), and is not to be considered as a sign of weakness but rather as one of exceptional adaptability

All the above enumerated features of the fully-developed athlete's heart can be attributed to a state of powerful vagal (cholinergic) preponderance Even the phenomenon of "tonogenic" dilatation has been ascribed by *Reindell* (472) to a postulated "negative tono tropic" vagal influence (472) which may be somehow related to the relaxation promoting ("Weichmacher") (559) effect of ATP

Very little work has been devoted so far to the influence of muscular training on cardiac metabolism Only *Schumann* (513b) determined glycogen, phosphocreatine and ATP in the hearts of untrained and treadmill-trained rats The catecholamine-induced (see p 94, 95) marked reduction of these substances, demonstrable in the heart muscle after a short period of severe exercise, was significantly less pronounced in trained animals after a similar degree of exercise No hearts of athletes have yet been examined regarding their metabolic condition but total oxygen consumption and lactate accumulation in the blood were found relatively low in athletes after exercise (391) The capillary network of athletes' hearts was reported as being particularly richly developed (434) Significant structural abnormalities were found only rarely, even in markedly enlarged hearts of deceased athletes (472)

In summary, there can hardly remain any doubt that the systematically trained endurance athlete owes his remarkable cardiac prowess, his, as it were, super normalcy, to a highly developed cholinergic preponderance Whether this is due to augmented acetyl choline discharges at the cardiac vagal nerve terminals, or to a greater availability of pro acetylcholine stores in the myocardium, or to more efficient enzymatic actions in acetylcholine metabolism will have to be clarified

One cannot but be impressed with the striking contrast between the cholinergic cardiac features of the tra ned athlete on the one hand and the indications of adrenergic
heart failure
eless, in some
ac d latation
have also been seen in hypertensive ind viduals (596) It is sugg s possibility that

the resistance of high blood pressure levels per se may, under certain circumstances, serve as a "training" mechanism for the heart.

c) *The Busy Loafer's Heart*

The busiest, the most harassed and most responsibility-laden representative of modern society, the general medical practitioner, is also one of the most common cardiac victims of our civilization of motorized "busy loafers", which is taking us further and further away from the neurovegetative pattern of our naturally "trained", agile, mammoth hunting, problem less and fearless forefathers. A few contemporary athletic muscle men succeed in reconstructing a partial semblance of their ancestors' actomyosinic abilities, but only at the expense of constant systematic effort. Any interruption of their training will rapidly destroy what has been gained over long periods (471). The rest of us must be reconciled to await our cardiac demise as penalty for a lifetime spent pushing buttons, turning knobs and worrying inbetween, all suited to let our cholinergic mechanisms fall asleep and instead to stir up the unopposed catecholamines. New, more or less scientific designations have already been proposed for this predicament of ours, such as "hypokinesia" (316), "motorosis" (592) and others, but "busy loafer's heart", even though unflattering, may be sufficiently descriptive.

The example of the trained athlete shows what can be done about it but no one should expect definite results from but a few months of sportive endeavors (311). Excessive exercise witho... caref...

... accumulation reaches a critical maximum which may cause sudden death (437b). In animals, both coronary atherosclerosis (511) and myocardial necroses (80, 164) have been elicited by enforced acute over-exertion. Statistical evidence (43, 393) suggests that individuals, engaged in occupations which involve a greater measure of moderate but steady muscular activity are less prone to succumb to degenerative heart disease, presumably because a long cultivated "cholinergic prepo... of their myocard...

mental ar...

the "intri...

... yocardial health, the sympathetic system, to potentially catastrophic overactivity

Role of Neurohormones in Cardiac Pathology

Clinical Condition	Quantity of Catecholamines		Increased Adrenergic Activity (Efficiency Impairing Hypoxiating)	Increased Cholinergic Activity	Predisposing and Aggravating Factors
	In Blood	*In Heart Muscle*			
Angina Pectoris	Usually increased during exertion	Increased (nor-epi and epi)*	+	0	Coronary sclerosis (facultative) *Acute sympathetic stimuli*
Myocardial Necroses (Disseminated)	?	Increased (nor-epi and epi)*	+	0	Coronary sclerosis (facultative) Card hypertrophy (facultative)
Post Infarction Arrhythmias and Card Failure	?	Increased (epi)	+	0	Coronary sclerosis
Sudden «Physiological» Death	?	Increased†	+	0	Coronary sclerosis (facultative)
"Hypertensive" Type of Heart Disease	Normal (except in pheochromocytoma and uremia)	Probably normal until terminal cong failure† (see below)	0 or +	0	Hypertension (facultative) Card hypertrophy (facultative) Cor sclerosis (facultative)
Uremic Heart Disease	Increased	Increased†	+	0	Renal excr failure Card hypertrophy (facultative) Cor sclerosis (facultative)
Terminal Congestive Failure	?	Increased (epi)	+	0	Coronary sclerosis (facultative) Cardiac hypertrophy (facultative)
Thyrotoxic Heart Disease	Normal	Normal or slightly increased*	+	+ (?)	Thyrotoxic over activation *of catecholamines*
Beriberi Heart Disease	Increased*	Increased*	+	+ (?)	Thiamine deficiency
Athlete's Heart	?	?	0	+	Physical training

* Concluded from an ...

Dr *Paul D White*, in a prophetic essay, entitled "Heart Disease – a World Problem" (569) stated 15 years ago that "if our present generation used its intelligence and its legs more and its alarm clocks and its stomach less, we might have fewer cases of coronary disease"

III SUMMARY

a) Physio-Pathological Features

All direct sympathetic and vagal nervous influences upon the heart are mediated by the local liberation of norepinephrine and acetylcholine, respectively Besides, certain amounts of both catecholamines and acetylcholine seem to be formed in the myocardium itself, independently of nervous action, and are always present there. Circulating catecholamines from the adrenal medulla (epinephrine, norepinephrine) and from vascular sympathetic nerve terminals (norepinephrine) are eagerly absorbed and stored by the heart muscle Locally formed acetylcholine seems to constitute an essential link in the chemical process of myocardial muscular contraction

The neurohormones regulate the energy metabolism of the heart insofar as the quantity of oxygen consumed during the cardiac recovery phase is augmented by the catecholamines, and reduced by acetylcholine Energetic efficiency (percentual conversion of oxidative energy into mechanical work, probably through reaction between ATP and actomyosin) is reduced by the catecholamines and augmented by acetylcholine The interplay and mutual equilibrium of the adrenergic and cholinergic neurohormones determines the degree of cardiac energetic efficiency

Excessive catecholamine action, by greatly intensifying my[illegible] cardial oxygen [illegible]

[illegible] y dilatation fails (e g due to sclerosis) and/or if cholinergic oxygen [illegible] quate In such instances, [illegible] energy formation (glycog[illegible] are called upon However, these are self limited both because of want of substrate and because of the

injurious accumulation of non-oxidized lactic acid The phosphocreatine and ATP content of the myocardium drops, dynamic insufficiency sets in and, if life is salvaged, structural lesions (degeneration, necrosis) result

The metabolic effects of the catecholamines are potentiated by the thyroid hormone, and probably also by adrenal corticoids The latter act presumably via their influence on intra extracellular electrolyte distribution (the "cationic gradient") – Thiamine deficiency (beside its interference in the oxidation of pyruvate) promotes an accumulation of catecholamines in the myocardium – Sympathectomy diminishes the cardiac catecholamines The "sympatholytic" drugs do not influence them significantly – Digitalis glucosides act upon deficient anaerobic energy utilization by restoring it toward normal, but they do not seem to overcome hypoxic or enzymatic disturbances of aerobic energy formation – Nitrites, beside dilating the coronary vessels, seem to correct some intermediary metabolic phase, resulting from catecholamine-induced myocardial hypoxia – The presumable mode of action of some other drugs is briefly discussed as far as the present state of knowledge permits

The efficiency-impairing, potentially hypoxiating properties of the adrenosympathogenic catecholamines predestine them to play a dominant role in the pathogenesis of various functional and degenerative diseases of the heart, whereby coexisting coronary sclerosis and/or cardiac hypertrophy serve as important, though not obligatory, predisposing and aggravating factors (The development of coronary sclerosis and of cardiac hypertrophy themselves seem to be enhanced by local metabolic catecholamine action) Where an absolute overproduction or overactivation of adrenergic catecholamines is not demonstrable or unlikely, an inadequacy of cholinergic counteraction may be considered as permitting a relative adrenergic preponderance and resulting impairment of efficiency

b) Clinical Features

Acute painful myocardial hypoxia *(angina pectoris)* is precipitated by the sudden influx of neurogenic norepinephrine and of epinephrine from the adrenal medulla, into the heart muscle, especially if compensatory coronary dilatation fails because of sclerotic non dilatability Particularly intensive or prolonged episodes of this kind cause disseminated hypoxic myocardial necroses and may be acutely fatal Rational etiological therapy consists of a) elimi-

nation or depression of the catecholamine-discharging mechanisms (sympathectomy, roentgen irradiation of the adrenal glands); b) catecholamine inactivation (via anti-thyroid therapy); c) correction of the painful metabolic effects of myocardial hypoxia (nitrites?) (beside attempts at coronary dilatation or surgical cardiac revascularization).

The functional cardiac complications which develop after myocardial infarctions (arrhythmias, cardiogenic shock, congestive failure) seem to be due, in part, to a still unexplained accumulation of epinephrine in the non-infarcted areas of the heart muscle. Pressoreceptor-mediated overwhelming stimulation of the cardiac vagus *through infused* norepinephrine is therapeutically useful.

The *thyrotoxic heart* is characterized by an exaggerated metabolic activity of its intrinsic catecholamines, possibly combined with a certain degree of relative thiamine deficiency and some (inadequate) increase of cholinergic activity.

Severe *thiamine deficiency (beriberi)* causes accumulation of catecholamines in the heart muscle. Its cardiac features resemble those of the thyrotoxic heart dynamically as well as metabolically. Digitalis is relatively ineffectual in both syndromes, probably because of its inability to correct disturbances of oxidative energy formation (deficiency of cocarboxylase).

Cardiac complications of renal excretory insufficiency (congestive failure, pulmonary edema) are probably precipitated by the renal retention of otherwise excreted catecholamines. These are partly absorbed by the heart muscle upon which they seem to act by impairing energetic efficiency and by ultimately producing myocardial hypoxia.

So-called "hypertensive" heart disease is basically *unrelated to*, although often aggravated by high blood pressure levels. Its metabolic prerequisite seems to be a *relative*, efficiency-impairing and, in the end, hypoxiating adrenergic preponderance, caused by either primary (constitutional) *or secondary* (reflectory) inadequacy of efficiency-preserving cholinergic counter[illegible]

[illegible]

[illegible]-Acting drugs are often therapeutically effective.

Congestive heart failure (either "low output" or "high output") is believed to be caused by *a low* degree of energetic efficiency (in terms of oxygen consumed) *of at least* one ventricle, resulting in dynamic discrepancies between the two cardiac "pumps". In the

injurious accumulation of non-oxidized lactic acid The phosphocreatine and ATP content of the myocardium drops, dynamic insufficiency sets in and, if life is salvaged, structural lesions (degeneration, necrosis) result

The metabolic effects of the catecholamines are potentiated by the thyroid hormone, and probably also by adrenal corticoids The latter act presumably via their influence on intra-extracellular *electrolyte distribution* (the "cationic gradient") – Thiamine deficiency (beside its interference in the oxidation of pyruvate) promotes an accumulation *of catecholamines in the myocardium* – Sympathectomy diminishes the cardiac catecholamines The "sympatholytic" drugs do not influence them significantly – Digitalis glucosides act upon deficient anaerobic energy utilization by restoring it toward normal, but they do not seem to overcome hypoxic or enzymatic disturbances of aerobic energy formation – Nitrites, beside dilating the coronary vessels, seem to correct some intermediary metabolic phase, resulting from catecholamine induced myocardial hypoxia – The presumable mode of action of some other drugs is briefly discussed as *far as the present state of knowledge* permits

The efficiency-impairing, potentially hypoxiating properties of the adreno-sympathogenic catecholamines predestine them to play a dominant role in the pathogenesis of various functional and degenerative diseases of the heart, whereby coexisting coronary sclerosis and/or cardiac hypertrophy serve as important, though not obligatory, predisposing and aggravating factors (The development of coronary sclerosis and of cardiac hypertrophy themselves seem to be enhanced by local metabolic catecholamine action) Where an absolute overproduction or overactivation of adrenergic catecholamines is not demonstrable or unlikely, an inadequacy of cholinergic counteraction may be considered as permitting a relative adrenergic preponderance and resulting impairment of efficiency

b) Clinical Features

Acute painful myocardial hypoxia *(angina pectoris)* is precipitated *by the sudden influx* of neurogenic norepinephrine and of epinephrine from the adrenal medulla, into the heart muscle, especially if compensatory coronary dilatation fails because of sclerotic non-dilatability Particularly intensive or prolonged episodes of this kind cause disseminated hypoxic myocardial necroses and may be acutely fatal Rational etiological therapy *consists of a)* elimi-

References

1 *Abdon, N O*, and *N E Bergh* Acta pharm. tox, Kbh *1*, 162, 1945
2 *Id* ibid *2*, 247, 1946
3 *Abdon, N O*, and *S O Hammarskjöld* Acta physiol scand *8*, 75, 1944
4 *Abdon, N O*, *S O Hammarskjold* and *N A Nielsen* Skand Arch Physiol *78*, 8, 1938
5 *Acheson, G H*, and *G K Moe* J Pharmacol *84*, 189, 1945
6 *Agnoli R*, e *D Busa* Cuore Circol *23*, 2, 1939
7 *Ahlgren, G*. Skand Arch Physiol Suppl *47*, 1925
8 *Ahmed, S*, *R J S Bayliss*, *W A Briscoe* and *J McMichael* Clin Sci. *9*, 1, 1950
9 *von Ahn, B* Acta med scand Suppl 1954
10 *Albertoni, P* Arch ital Biol *65* 63, 1916
11 *Alella, A*, *F L Williams*, *C Bolene Williams* and *L N Katz* Fed Proc *14/I*, 2, 1955
12 *Altschule, M* New Engl J Med *233*, 265, 1945
13 *Alzamora Castro, V*, *G Battilana*, *G Garrido-Lecca*, *C Rubio*, *R Albugattas* and *J Bouroncle* J Amer med Ass. *157*, 226, 1955
14 *Amann A*, und *A Jarisch* Arch exp Path Pharmakol *201*, 46, 1943
15 *Andrus, E C* Amer Heart J *8*, 66, 1932
16 *Andrus E C*, *D McEachern W A Perlzweig* and *S Herman* J clin Invest *9*, 16, 1930.
17 *Anrep, G V* Stanf Univ Publ, med Sci *3*, 199, 1936
18 *Anrep G V*, *M R Kenawy* and *G S Barsoum* Amer Heart J *37*, 531, 1949
19 [illegible]
20 [illegible]
21 [illegible]
22 [illegible]
23 [illegible]
24 [illegible] M, and F *Fischer* Arch int Physiol. *55*, 73, 1947
25 *Baker, W W*, and *J M Baker* Proc Soc exp Biol, N Y *86*, 719, 1954
26 *Id* J Pharmacol *113*, 132, 1955
27 *Ball, E* Ann N Y Acad Sci *45*, 363, 1944
28 *Ballin, R.*, and *L. N Katz* Amer J Physiol *135*, 202, 1941
29 *Barány, E* Acta physiol scand *22*, 93, 1951
30 [illegible]
31 [illegible]
32 [illegible]
33 [illegible]
34 [illegible]
35 [illegible] *Blumberger* und *S Effert* Cardiologia *16*, 145, 1950
36 *Boyer, O*, *E Boden*, *H Boeminghaus* und *S Effert* Z. klin Med *146*, 607, 1950
37 *Bayliss, L.*, *E A Muller* and *E H Starling* J Physiol *65*, 33, 1928
38 *Beattie, J*, *G R Brown* and *C N H Long* Proc. roy Soc B *106*, 253, 1930
39 *Beckner, G L*, and *T Winsor* Circulation *9*, 835, 1954
39a *Bellet S*, and *J I Brody* Proc Amer Heart Ass, New Orleans, Oct 1955, p 12 (Circulation 1955)
40 *Bendall J R.* J Physiol *114*, 71, 1951
41 *Benson, E S* Circul Res *3*, 221, 1955
42 *Benson, W M*, and *W J Meek.* Amer J Physiol *158* 327, 1949
43 *Benton J G*, and *H A Rusk* Ann intern Med *41*, 910, 1954
44 *Berg H* Arch. exp Path Pharmakol *185*, 359, 1937

absence of structural anomalies of the coronary vessels or/and the cardiac valves, this suggests an unevenly distributed preponderance of efficiency-impairing adrenergic activity over efficiency-preserving cholinergic counteraction In the terminal stages, catecholamine-induced hypoxia (aggravated by coronary sclerosis, and/or cardiac hypertrophy) may supervene and lead to absolute dynamic weakness of the heart Sympathectomy and ganglionic blocking agents are often therapeutically effective Vagal stimulation (carotid sinus pressure) can stop pulmonary edema Digitalis restores energetic efficiency as long as severe hypoxia has not set in At the time of death, the cardiac epinephrine content is usually increased and energy-rich phosphate bonds seem to be depleted

Acute vagal overstimulations of various types *(carotid sinus syndrome, vaso vagal syncope, etc)* affect myocardial metabolism adversely only through hypotension- or asystole induced impairment of cardiac blood supply

The heart of highly trained endurance athletes displays the criteria of powerful cholinergic preponderance, even occasional marked cardiac enlargements are not an indication of failure but rather of extraordinary dynamic adaptability These hearts illustrate strikingly the advantages of cholinergic preponderance, acquired by constant physical training They put added emphasis on the presumable causes of the mass degeneration of our hyper-adrenergic, hypo cholinergic "busy *loafers' hearts*", the ever increasing victims of gadget-worshipping, muscle-pampering but mentally harassing Western civilization

Without an intensified study and broad recognition of the fundamental role of neurovegetative metabolic influences in the origin of functional and degenerative forms of heart disease, no decisive progress in the understanding and prevention of these ominous conditions can be expected

References

1 *Abdon, N O*, and *N E Borglin* Acta pharm tox., Kbh *1*, 162, 1945
2 *Id* ibid 2, 247, 1946
3 *Abdon, N O*, and *S O Hammarskjöld* Acta physiol scand *8*, 75, 1944
4 *Abdon, N O*, *S O Hammarskjold* and *N A Nielsen* Skand Arch Physiol *78*, 8, 1938
5 *Acheson G H*, and *G K Moe* J Pharmacol *84*, 189, 1945
6 *Agnoli, R*, e *D Bussa* Cuore Circol 23, 2, 1939
7 *Ahlgren, G* Skand Arch Physiol Suppl *47*, 1925
8 *Ahmed S*, *R J S Bayliss*, *W A Briscoe* and *J McMichael* Clin Sci. *9*, 1, 1950
9 *von Ahn B* Acta med scand Suppl 1954
10 *Albertoni, P* Arch ital Biol *65*, 63, 1916
11 *Alella A*, *F L Williams*, *C Bolene-Williams* and *L N Katz* Fed Proc. *14/I*, 2, 1955
12 *Altschule, M* New Engl J Med 233, 265, 1945
13 *Alzamora Castro, V*, *G Battilana* *G Garrido-Lecca*, *C Rubio* *R Albugattas* and *J Bouroncle* J Amer med. Ass *157*, 226, 1955
14 *Amann, A*, und *A Jarisch* Arch exp Path Pharmakol *201*, 46, 1943
15 *Andrus, E C* Amer Heart J *8*, 66, 1932
16 *Andrus, E C*, *D McEachern*, *W A Perlzweig* and *S Herman* J clin Invest *9*, 16, 1930
17 *Anrep, G V* Stanf Univ Publ, med Sci. *3*, 199, 1936
18 *Anrep G V*, *M R Kenawy* and *G S Barsoum* Amer Heart J *37*, 531, 1949
19 [illegible]
20
21
22
23
24 [illegible]
25
26
27 [illegible] Acad Sci 45, 363, 1944
28 *Bollin R*, and *L N Katz* Amer J Physiol *135* 20? 1941
29 [illegible]
30
31
32
33.
34
35 *Bayer* [illegible]
36 *Bayer* [illegible] Klin Med *146* 607, 1950
37 *Bayliss, L.*, *E A Muller* and *E H Starling* J Physiol *65*, 33 1928
38 *Beattie J*, *G R Brown* and *C N H Long* Proc. roy Soc B *106*, 253, 1930
39 *Beckner, G L*, and *T Winsor* Circulation *9*, 835, 1954
39a *Bellet, S*, and *J I Brody* Proc. Amer Heart Ass, New Orleans, Oct 1955, p 12 (Circulation 1955)
40 *Bendall, J R* J Physiol *114*, 71, 1951
41 *Benson, E S* Circul Res *3*, 221, 1955
42 *Benson, W M*, and *W J Meek* Amer J Physiol *158*, 327, 1949
43 *Benton, J G*, and *H A Rusk* Ann intern Med *41*, 910, 1954
44 *Berg H* Arch exp Path Pharmakol *185*, 359, 1937

absence of structural anomalies of the coronary vessels or/and the cardiac valves, this suggests an unevenly distributed preponderance of efficiency-impairing adrenergic activity over efficiency-preserving cholinergic counteraction In the terminal stages, catecholamine-induced hypoxia (aggravated by coronary sclerosis, and/or cardiac hypertrophy) may supervene and lead to absolute dynamic weakness of the heart Sympathectomy and ganglionic blocking agents are often therapeutically effective Vagal stimulation (carotid sinus pressure) can stop pulmonary edema Digitalis restores energetic efficiency as long as severe hypoxia has not set in At the time of death, the cardiac epinephrine content is usually increased and energy rich *phosphate bonds seem to be depleted*

Acute vagal overstimulations of various types *(carotid sinus syndrome, vaso vagal syncope, etc)* affect myocardial metabolism adversely only through hypotension- or asystole induced impairment of cardiac blood supply

The heart of highly-trained endurance athletes displays the criteria of powerful cholinergic preponderance, even occasional marked cardiac enlargements are not an indication of failure but rather of extraordinary dynamic adaptability These hearts illustrate strikingly the advantages of cholinergic preponderance, acquired by constant physical training They put added emphasis on the presumable causes of the mass degeneration of our hyper-adrenergic, hypocholinergic "busy *loafers' hearts*", the ever increasing victims of gadget worshipping, muscle pampering but mentally harassing Western civilization

Without an intensified study and broad recognition of the fundamental role of neurovegetative metabolic influences in the origin of functional and degenerative forms of heart disease, no decisive progress in the understanding and prevention of these ominous conditions can be expected

86 *Id* ibid *108*, 508, 1949
89b *Burn, G P* Brit med J *1953*, 697
90 *Burn J H* Proc roy Soc B *137*, 281, 1950
91 *Id* Brit. med J *1952*, 784
92 *Id* Lancet *1953*, 1161
93 *Burn, J H, V M Vaughn Williams* and *J M Walker* Z. Physiol *128*, 277, 1955
94 *Burn J H* quoted by *H Rendell, E Schildge, H Klepzig* und *H W Kirchhoff* (470)
95 *Burns, W*, and *E W H Cruickshank* J Physiol *91*, 314, 1937
96 *Cannon, W B*, and *K Lissak* Amer J Physiol *125*, 765, 1939
97 *Carr, C J, J C Krantz, Jr*, and *H C Bryant*. Proc. Fed Amer Soc. exp Biol *10*, 285 1951
98 *Chang J* Quart J exp Physiol *26*, 285 1937
99 *Id* ibid *27*, 113, 1937, *28*, 3, 1938
100 *Chapman, E M, D Kinsey, W P Chapman* and *R H Smithwick* J Amer med Ass *137*, 579, 1948
101 *Chapman, W P., H Schroeder, G Geyer, M A B Brazier, C Fager, J L. Poppen,*
102
103
104
105 *Cicardo, V H* Arch int Pharmacodyn *90*, 285, 1952
106 The Meta-
107
108
109 *Cleghorn, R A, G W J Armstrong, D C Austin* and *C A McVicar* Amer J Physiol *132* 542, 1941
110 *Cleghorn R A, A P W Clark* and *W F Greenwood* Endocrinology *32*, 170, 1943
111 *Collins D A* Amer J Physiol *116*, 616, 1936
112 *Cori C F E E. Fisher* and *G T Cori* Amer J Physiol *114*, 53, 1935
113 *Cowan, D W* Amer Heart J *9*, 378, 1934
114 *Id* Amer J Physiol *109* 615, 1935
115 *Cruickshank, E W H* J Physiol *47*, 1, 1913
116 *Cruickshank F*
117 *Cruickshank*
118 *Crumpton, C*
119 *Cullen, G E*
120 *Cushny A*
121 *Dale D* and *G R. Mines* J Physiol *46*, 319, 1913
122 *Dale H H* J Physiol *80*, 10, 1934
123 *Dale H H, W Feldberg* and *M Vogt* J Physiol *86*, 353 1936
124 *Danielopolu D* Arch KreislForsch *12*, 149, 1943
125 *Id* ibid *13*, 393, 1944
126 *Id* Dtsch med Wschr *1944*, 214
127 *Id* Cardiologia *12*, 66, 1947
128 *Danielopolu D*, et *O Crivez* Presse méd *53* 57, 1945
129 *Danisch, F* Beitr path Anat. *79*, 333, 1928
130 *Darrow D C* Proc. Soc exp Biol, N Y *55*, 13, 1944
131 *Darrow, D C, H E Harrison* and *M Taffel* J biol Chem. *130*, 487, 1939

44a *Bettinger, J C, B Surawicz, J W Bryfogle, B H Anderson, Jr* and *S Bellet* Proc Amer Heart Ass, New Orleans, Oct 1955, p 12 (Circulation 1955)

45 *Beznák, A B L.* J Physiol *82*, 129, 1934

46 *Id* ibid *115*, 237, 1951

47 *Id* ibid *116*, 74, 1952

48 *Id* ibid *124*, 44, 1954

48a *Id* Personal communication

49 *Beznák, M*, und *J Hajdu* Schweiz med Wschr *76*, 390, 1946

49a *Biedl, A* Personal communication

50 *Bing, R J* Proc Amer Coll Cardiol, New York, May 19, 1955

51 *Bing, R J, M M Hammond, J C Handelsman, S R Powers, F C Spencer, J E Eckenhoff, W T Goodale, J H Hafkenschiel* and *S S Kety* Amer Heart J *38*, 1, 1949

52 *Bing J R, F H Maraist, J F Dammann, Jr, A Draper, Jr, R Heimbecker, R Daley, R Gerard* and *P Calazel* Circulation *2*, 513, 1950

53 *Bing, R J, M S Siegel, J Ungar* and *M Gilbert* Amer J Med *16*, 504, 1954

54 *Biorck, G* Scand J clin Lab Invest *2*, 242, 1950

55 *Bischoff, C, W Grab* und *J Kapfhammer* Z physiol Chem *207*, 57, 1932

56 *Blankenhorn, M A* Circulation *11*, 288, 1955

57 *Blix, G* Skand Arch Physiol *56*, 131, 1929

58 *Bloomfield, R A, B Rapoport, J P Milnor, W K Long, J G Mebane* and *L B Ellis* J clin Invest *27*, 588, 1948

59 *Blumberger, K* Dtsch med Wschr *74*, 167, 1949

60 *Blumenfeld, S, K T Schaeffeler* and *R J Zullo* Amer Heart J *41*, 319, 1951

61 *Blumgart, H L, A Stone Freedberg* and *G S Kurland* J Amer med Ass *157*, 1, 1955

62 *Bodansky, M* J biol Chem *109*, 615, 1935

63 *Bodansky, O* Ann N Y Acad Sci *47*, 521, 1946

64 *Bohnenkamp, H* Z Biol *84*, 79, 1926

65 *Id* Verh med physikal Ges Wurzburg *52*, 113, 1927

66 *Bohnenkamp, H*, und *O Eichler* Pflugers Arch ges Physiol *212*, 707, 1926

67 *Bogue, J Y, J Chang* and *R A Gregory* Quart J exp Physiol *27*, 319, 1938

68 *Bogue, J Y, C L Evans* and *R A Gregory* Quart J exp Physiol *27*, 213, 1937

69 *Id* ibid *29*, 83, 1939

70 *Boyer, P K*, and *C A Poindexter* Amer Heart J *20*, 586 1940

71 *Brandt, J L, A Caccese* and *W Dock* Amer J Med *12*, 650 1952

72 *Brauner, F, F Brucke* und *F Kaindl* Wien klin Wschr *61*, Nr 42, 1949

73 *Brecht, K*, und *M Corsten* Pflugers Arch ges Physiol *245*, 160 1942

74 *Brewster, W* [illegible] Fed Proc *13* 16, 1954

74a *Brewster, W* [illegible] Amer Heart Ass, New [illegible]

75 *Bridges, W C, A L Johnson, R H Smithwick* and *P D White* J Amer med Ass *131*, 1476, 1946

76 *Briggs, F N, S Chernick* and *J L Chaikoff* J biol Chem *179*, 103, 1949

✓77 *Briscoe, S*, and *J H Burn* J Physiol *126*, 181, 1954

78 *Britton, S W, H Silvette* and *R F Kline* Amer J Physiol *122*, 446, 1938

79 *Brouha, L S J G Nowak* and *D B Dill* J Physiol *95*, 454, 1939

80 *Buchner, F* Luftfahrtmedizin *6* 281, 1942

81 *Buchner, F*, und *W v Lucadou* Beitr path Anat *93*, 169, 1934

82 *Buchthal, F*, and *G Kahlson* Acta physiol scand *8* 325, 1944

83 *Buell, M V, M B Strauss* and *E C Andrus* J biol Chem *98*, 645, 1932

84 *Bulbring E* Brit J Pharm *4*, 235, 1949

85 *Bulbring, E*, and *J H Burn* J Physiol *100*, 337, 1941

86 *Id* ibid. *108*, 508, 1949
87 *Id* Quoted by *K E Rothschuh*, Klin Wschr 32, 1, 1954
88 *Burch, R. R.* Circulation *11*, 271, 1955
89 *Burch, G E*, and *C T Ray* Amer Heart J *41*, 918, 1951
89a. *Burgen, A S V*, and *K G Terroux* J Physiol *120*, 449, 1953
89b *Burn, G P* Brit med J *1953*, 697
90 *Burn, J H* Proc roy Soc B. *137*, 281, 1950
91 *Id* Brit. med J *1952*, 784
92 *Id* Lancet *1953*, 1161
93 *Burn, J H*, *V M Vaughn Williams* and *J M Walker* Z. Physiol *128*, 277, 1955
94 *Burn, J H* quoted by *H Reindell, E Schildge, H Klepzig* und *H W. Kirchhoff* (470)
95 *Burns, W*, and *E W H Cruickshank*. J Physiol *91*, 314, 1937
96 *Cannon, W B*, and *K Lissak* Amer J Physiol *125*, 765, 1939
97 *Carr, C J*, *J C Krantz, Jr*, and *H C Bryant* Proc. Fed Amer Soc exp Biol *10*, 285, 1951
98 *Chang J* Quart J exp Phys ol *26* 285, 1937
99 *Id* ibid *27*, 113, 1937, *28*, 3, 1938
100 *Chapman, E M*, *D Kinsey*, *W P Chapman* and *R H Smithwick* J Amer med Ass *137*, 579, 1948
101 *Chalm*
102
103
104
105 *Cicardo, V H* Arch int Pharmacodyn *90*, 285, 1952
106 *Clark, A J*, *M G Eggleton*, *P Eggleton*, *R. Gaddie* and *C P Stewart* The Metabolism of the Frog s Heart. Oliver & Boyd, Edinburgh 1938
107 *Clark A*, and *A C. White* J Physiol *68*, 406, 1930
108 *Clarke N E*, and *R E Mosher* Circulation *5*, 907, 1952
109 *Cleghorn, R. A*, *C W J Armstrong*, *D C Austin* and *G A McVicar* Amer J Physiol *13?*, 542, 1941
110 *Cleghorn R* ... , 1943
111 *Col*
112 *Cor*
113 *Co*
114 *Id* Amer J Physiol *109*, 615, 1935
115 *Cruickshank, E W H* J Physiol *47*, 1, 1913
116 *Cruickshank E W H*, and *H W Kosterlitz* J Physiol *99*, 208, 1941
117 *Cruickshank, E W H*, and
118 *Crumpton, C W*, *G G R*
119 *Cullen*
120 *Cushn*
121 *Dale,*
122 *Dale,* ... 1954
123 *Dale H H*, *W Feldberg* and *M Vogt* J Physiol *86*, 353, 1936
124 *Danielopolu D* Arch KreislForsch *12*, 140, 1943
125 *Id* ibid *13*, 393, 1944
126 *Id* Dtsch med Wschr *1944*, 214
127 *Id* Cardiologia *12* 66, 1947
128 *Danielopolu, D*, et *O Cruce.* Presse méd *53*, 57, 1945
129 *Danisch, F* Beitr path Anat. *79*, 333, 1928
130 *Darrow, D C* Proc. Soc exp Biol, N Y *55*, 13, 1944
131 *Darrow, D C*, *H E Harrison* and *M Taffel* J biol Chem *130*, 487, 1939

132 *Davis, J E, E DeCosta* and *A B Hastings* Amer J Physiol *110*, 190, 1934
133 *Dawes, G S* J Pharmacol *89*, 325, 1947
134 *Defauw, J* C R Soc Biol, Paris *105*, 228, 1930
135 *De Grandpré, R*, and *W Raab* Circul Res *1*, 345, 1953
136 *Delaunois, A L*, et *C Vandenberghen* Arch int Pharmacodyn *99*, 435, 1954
137 *Del Zoppo, R* Rass Ter pat clin *7*, 347, 1935
138 *DeVleeschhouwer, G* Proc Soc exp Biol, N Y *66*, 151, 1947
139 *Dock, W*, and *G K Lewis* J Physiol *74*, 401, 1932
140 *Dolgoff, S, R Schreck, G P Ballard* and *L A Baker* Angiology *3*, 323, 1952
140a *Dury, A*, and *N R di Luzio* Amer J Physiol *182*, 45, 1955
140b *Dury, A*, and *L D Moss* J Gerontol *9*, 287, 1954
141 *Eckenhoff, J E*, and *J H Hafkenschiel* J Pharmacol 91, 362, 1947
142 *Eckenhoff, J H Hafkenschiel, C M Landmesser* and *M Harmel* Amer J Physiol *148*, 582, 1947
143 *Eckey, P* Arch KreislForsch *5*, 1, 1939
144 *Eckstein, R W* Personal communication
145 *Eckstein, R W* quoted by *D E Gregg (229)*
146 *Eckstein, R W, W B Newberry, J A McEachern* and *G Smith* Circulation *4*, 534, 1951
147 *Eckstein, R W, M Stroud, C V Dowling* and *W H Pritchard* Amer J Physiol *162*, 266, 1950
148 *Eckstein, R W, M Stroud, R Eckel, C V Dowling* and *W H Pritchard* Amer J Physiol *163*, 539, 1950
149 *Eichholtz, F* Dtsch med J *5*, 405, 1954
150 *Eismayer, G*, und *H Quincke* Arch exp Path Pharmakol *150*, 308, 1930
151 *Elek, S R, J D McNair* and *G C Griffith* Circulation *7*, 903, 1953
151a *Ellestad, M H*, and *W H Olson* Proc Amer Heart Ass, New Orleans, Oct 1955, p 35 (Circulation 1955)
152 *Engelhardt and Ljubimova* Nature *144*, 688, 1939 (quoted by *R Hegglin* Schweiz med Wschr *82*, 47, 1211, 1952)
153 *v Euler, U S* Acta physiol scand *12*, 73, 1946
154 *Id* J Physiol *105*, 38, 1946
155 *Id* Ergebn Physiol *46*, 261, 1950
156a *v Euler, U S*, and *S Hellner Bjorkman* Acta physiol scand *33*, Suppl 118, p 17, 1955
156b *Id* ibid *33*, Suppl 118, p 21, 1955
157 *v Euler, U S, S Hellner* and *A Purkhold* Scand J clin Lab Invest *6*, 54, 1954
158 *Evans, C L* J Physiol *51*, 91, 1917
159 *Evans, C L* Edinburgh med J *46*, 733, 1939
160 *Evans, C L, A C DeGraff, T Kosaka, K Mackenzie, G E Murphy, T Vacek, D H Williams* and *F G Young* J Physiol *80*, 21, 1934
161 *Evans, C L*, and *F Grande* Quart J exp Physiol *24*, 365, 1934/35
162 *Evans, C L*, and *S Ogawa* J Physiol *47*, 446, 1914
163 *Evans, G* J Physiol *82*, 468, 1934
164 *Eyster, J A E* J Amer med Ass *91*, 1881, 1928
165 *Falta, W*, und *F Kahn* Z klin Med *74*, 108, 1912
166 *Feldberg, W* Arch exp Path Pharmak *212*, 64, 1950
167 *Id* Acta neuroveg *4*, 249, 1952
168 *Feldberg, W*, and *J H Gaddum* J Physiol *81*, 305, 1934
169 *Fleschi, A* Z ges exp Med *86*, 387, 398, 1933
170 *Fieschi, A*, e *M Gavazzeni* Riv Pat sperim *9*, 17, 1932
171 *Finch, C A*, and *J F Marchand* Amer J med Sci *206*, 507, 1943
172 *Fingl, E, L A Woodbury* and *H H Hecht* J Pharmacol *104*, 103, 1952

173 *Finklestein, M*, and *O Bodansky* J Pharmacol *94*, 274, 1948
174 *Fishberg A M*. Heart Failure, 2nd ed Lea and Febiger, Philadelphia 1940
175 *Fleckenstein, A*. Pflügers Arch ges. Physiol *250*, 643, 1948
176. *Fleckenstein, A* Der Kalium Natrium-Austausch im Muskel und Nerv Springer, Berlin/Gottingen/Heidelberg 1955
177 *Fleckenstein, A*, *E Wagner* und *K H Göggel* Pflügers Arch. ges. Physiol *253*, 38, 1950
178 *Flathour, P G* Proc 19th Ann Meet Pacific Coast Surg Soc, San Francisco, Feb 23, 1949
179 *Follis, R H*, *M H Miller*, *M M Wintrobe* and *H J Stein* Amer J Path *19*, 341, 1943
180 *Foltz, E L*, *A Rubin* *W A Steiger* and *P C Gazes* Circulation *2*, 215, 1950
180a. *Foltz, E L*, *H Wendel* and *J W West* Fed Proc Amer Soc. exp Biol *12*, 44, 1953
181 *Forssman, O* Myocardial Infarction and Adrenal Function. H Ohlsson, Lund 1954
182 *Forst und Deininger* quoted by *H Reindell*, *E Schildge*, *H Klepzig* und *H W Kirchhoff* (470)
183 *Frey, E*, and *J Frey* quoted by *H Reindell*, *E Schildge*, *H Klepzig* and *H W Kirchhoff* (470)
184 [illegible]
185 [illegible], 1955
186 [illegible]
187 [illegible]
188 [illegible]
189 *Cantenbein, O* Z Biol *100*, 8, 1940
190 *Garb, S* Proc Soc. exp Biol, N Y *73*, 134, 1950
191 *Id* Amer J Physiol *172*, 399, 1953
192 Garb, S, and *M B Chenoweth* J Pharmacol *94*, 12, 1948
193 *Garcia Ram* [illegible]
194 *Garcia Ram* [illegible]
195. *Garrey, W* [illegible]
196 *Garten, S* [illegible], 23, 1915
197 *Gaskell, W W*. J Physiol *8*, 404, 1887
198 *Id* Beitr Physiol *114*, 131, 1887
199 *Gauer, O*, und *K Kramer* Pflügers Arch ges. Physiol *242*, 238, 1939
200 *Gemmill C L* Amer J Ph [illegible]
201 Gilber [illegible]
202 *Gold*, [illegible]
203 *Goldb* [illegible] and *L* [illegible] *Howell* J Pharmacol *108* 177, 1953.
204 *Goldenberg M*, *K L Pines*, *E de F Baldwin*, *D G Greene* and *C E Roh* Amer J Med *5*, 792, 1948
205 *Goldenberg, M*, and *M M Rapoport* Proc Amer Soc clin Invest *1951*, 20
206 *Goldenberg, M*, und *C J Rothberger* Z. exp Med *94*, 151, 1934
207 *Gollwitzer Meier Kl* Pflugers Arch ges Physiol *245*, 573, 1942
208 *Gollwitzer Meier Kl*, *K Kramer* und *E Krüger* Pflügers Arch ges Physiol *237*, 639, 1936
209 *Gollwitzer Meier, Kl*, und *C Kroetz* Klin Wschr *1940*, 580, 616
210 *Gollwitzer Meier, Kl*, *C Kroetz* und *E Kruger* Pflügers Arch. ges Physiol *240*, 267, 1938
211 *Gollwitzer Meier, Kl.*, und *E Kruger* Pflügers Arch ges Physiol *238*, 251, 1936
212 *Id* ibid *240*, 89 1938

132 *Davis, J E, E DeCosta* and *A B Hastings* Amer J Physiol *110*, 190, 1934
133 *Dawes, G S* J Pharmacol *89*, 325, 1947
134 *Defauw, J* C R Soc Biol, Paris *105*, 228, 1930
135 *De Grandpré, R*, and *W Raab* Circul Res *1*, 345, 1953
136 *Delaunois, A L*, et *C Vandenberghen* Arch int Pharmacodyn *99*, 435, 1954
137 *Del Zoppo, R* Rass Ter pat clin *7*, 347, 1935
138 *DeVleeschhouwer, G* Proc Soc exp Biol, N Y *66*, 151, 1947
139 *Dock, W*, and *G K Lewis* J Physiol *74*, 401, 1932
[illegible] *3*, 323, 1952

141 *Eckenhoff, J E*, and *J H Hafkenschiel* J Pharmacol 91, 362, 1947
142 *Eckenhoff, J H Hafkenschiel, C M Landmesser* and *M Harmel* Amer J Physiol *148*, 582, 1947
143 *Eckey, P* Arch KreislForsch *5*, 1, 1939
144 *Eckstein, R W* Personal communication
145 *Eckstein, R W* quoted by *D E Gregg* (229)
146 *Eckstein, R W, W B Newberry, J A McEachern* and *G Smith* Circulation *4*, 534, 1951
147 *Eckstein, R W, M Stroud, C V Dowling* and *W H Pritchard* Amer J Physiol *162*, 266, 1950
148 *Eckstein, R W, M Stroud R Eckel, C V Dowling* and *W H Pritchard* Amer J Physiol *163*, 539, 1950
149 *Eichholtz, F* Dtsch med J *5*, 405, 1954
150 *Eismayer, G*, und *H Quincke* Arch exp Path Pharmakol *150*, 308, 1930
151 *Elek, S R, J D McNair* and *G C Griffith* Circulation *7*, 903, 1953
151a *Ellestad, M H*, and *W H Olson* Proc Amer Heart Ass, New Orleans, Oct 1955, p 35 (Circulation 1955)
152 *Engelhardt and Ljubimova* Nature *144*, 688, 1939 (quoted by *R Hegglin* Schweiz med Wschr *82*, 47, 1211, 1952)
153 *v Euler, U S* Acta physiol scand *12*, 73, 1946
154 *Id* J Physiol *105*, 38, 1946
155 *Id* Ergebn Physiol *46*, 261, 1950
156a *v Euler, U S*, and *S Hellner-Björkman* Acta physiol scand *33*, Suppl 118, p 17, 1955
156b *Id* ibid *33*, Suppl 118, p 21, 1955
157 *v Euler, U S, S Hellner* and *A Purkhold* Scand J clin Lab Invest *6*, 54, 1954
158 *Evans, C L* J Physiol *51*, 91, 1917
159 *Evans, C L* Edinburgh med J *46*, 733, 1939
160 *Evans, C L, A C DeGraff, T Kosaka, K Mackenzie, G E Murphy, T Vacek, D H Williams* and *F G Young* J Physiol *80*, 21, 1934
161 *Evans, C L*, and *F Grande* Quart J exp Physiol *24*, 365, 1934/35
162 *Evans, C L*, and *S Ogawa* J Physiol *47*, 446, 1914
163 *Evans, G* J Physiol *82*, 468, 1934
164 *Eyster, J A E* J Amer med Ass *91*, 1881, 1928
165 *Falta, W*, und *F Kahn* Z klin Med *74*, 108, 1912
166 *Feldberg, W* Arch exp Path Pharmak *212*, 64, 1950
167 *Id* Acta neuroveg *4*, 249, 1952
168 *Feldberg, W*, and *J H Gaddum* J Physiol *81*, 305, 1934
169 *Fieschi, A* Z ges exp Med *86*, 387, 398, 1933
170 *Fieschi, A*, e *M Gavazzeni* Riv Pat sperim *9*, 17, 1932
171 *Finch, C A*, and *J F Marchand* Amer J med Sci *206*, 507, 1943
172 *Fingl, E, L A Woodbury* and *H H Hecht* J Pharmacol *104*, 103, 1952

259 *Harvey, R M, M J Ferrer, R T Cathcart, D W Richards, Jr*, and *A Cournand* Amer J Med 7, 439, 1949
... 237 1939
260 ... larger,
261
262
263 *Heinlein, H* Z ges exp Med 105, 400, 1939
264 *Hellerstein, H K, B L Brofman* and *W H Caskey* Amer Heart J 44, 407, 1952
265 *Helve, O* Biochem Z 306, 343, 1940
... Med 12, 1233, 1939
... dyn 79, 486, 1949
... Amer J Physiol 109, 403, 1934
... 1947
... 44,
103, 1943
274 *Hoffmann, F, E J Hoffmann* and *J Talesnik* Amer J Physiol 148, 689, 1947,
275 *Hokfelt, B* Acta physiol scand 25 Suppl 92, 1951
276 *Holland, W C, C E Dunn* and *M F Greig* Amer J Physiol 170, 339, 1952
277 *Holtkamp, D E*, and *A E Heming* Fed Proc Amer Soc exp Biol 12, 331, 1953
278 *Holt, P* Klin Wschr 28 145, 1950
279 *Holt*
280 *Holt*
281 *Holt*
1951
282 *Horvath, J* Personal communication
283 *Horvath, J, C Kiralyi* and *J Szerb* Nature 164, 792, 1949
284 *Howell W H* Amer J Physiol 15 291, 1906.
285 *Howell, W H*, and *W W Duke* Amer J Physiol 21, 51, 1908
286 *Hueber E F v*, and *E Lepeschkin* Exp Med Surg 6, 449, 1948,
287 *Isalo E*, and *A Pekkarinen* Acta physiol scand 31, Suppl 114, 25, 1954
288 *Imazumi, R*, and *K Kawamoto* Med J Osaka Univ 3, 269, 1952
289 *Isberg E M*, and *M M Peet* Amer Heart J 35, 567, 1948
290 *Isen L T, L C Alexander, R S McCaughey, A J Boyle* and *G B Myers* Amer Heart J 43, 215, 1952
291 *Jarisch, A* Klin Wschr 20 1045, 1941
292 *Jarisch, A*, und *C Henze* Arch exp Path Pharmakol 187, 706, 1937
293 *Jarisch, A*, und *H Richter* Arch exp Path Pharmakol 193 355, 1939
294 *Jarisch A*, und *Y Zotterman* Acta physiol scand 16, 31, 1948
295 *Jeffers, W A, H A Zintel, J H Hafkenschiel, A G Hills* and *A M Sellers* J Amer med. Ass 153, 1502, 1953
296 *Jiménez Díaz, C, P de la Barreda, A F de Molina* and *R Alcald* Circulation 9, 903 1954
297 *Job C* Arch exp Path Pharmakol 202, 633, 1943
298 *Johnson, J B, A Jordan, C S Greene* and *W Pogue* 2nd World Congr of Cardiol p 322, 1954
299 *Judson W E*, and *W Hollander* New Engl cardiovasc. Soc 11, 25, 1952/53
300 *Kaindl, F, K Polzer* und *G Werner* Arch int Pharmacodyn 79, 403, 1949
301 *Katz, L N* Trans Coll Physicns Philad 4 Ser 22, 33, 1954

213 *Gollwitzer-Meier, Kl*, und *E Witzler* Pflugers Arch ges Physiol *255*, 469, 1952
214 *Goodale, W T*, and *D B Hackel* Fed Proc *8*, 58, 1949
215 *Goodale, W T*, and *D B Hackel* Circul Res *1*, 509, 1953
216 *Goodale, W T*, *R E Olson* and *D B Hackel* Fed Proc Amer Soc exp Biol 9, 49, 1950
217 *Id* XIX int physiol Congr, Montreal 1953, p 400
218 *Goodall, McCh* Acta physiol scand *24*, Suppl 85, 1951
219 *Goodman, L S*, and *A Gilman* The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2nd ed McMillan, New York 1955
220 *Gottdenker, F*, und *G de Marchi* Klin Wschr *16*, 1282, 1937
221 *Gover, W M*, *W A Freyburger*, *A J Gibbons*, *B G Howes* and *E Smits* Amer Heart J *45*, 122, 1953
222 *Gover, W M*, *N Yanz* and *M E Grelis* J Pharmacol *88*, 373, 1946
223 *Grauer, H*, und *R Hegglin* Cardiologia *11*, 1, 1946
224 *Green, D E* Biochem J *30*, 2095, 1936
225 *Id* Science *115*, 661, 1952
226 *Green, D E*, and *D Richter* Biochem J *31*, 596, 1937
227 *Greenberg, R*, and *C B Lambeth* Amer J Physiol *169*, 369, 1952
228 *Id* Fed Proc *11*, 58, 1952
229 *Gregg, D E* Coronary Circulation in Health and Disease Lea and Febiger, Philadelphia 1950
230 *Gremels, H* Arch exp Path Pharmacol *169*, 689, 1933
231 *Id* ibid *182*, 1, 1936
232 *Id* ibid *186*, 625, 1937
233 *Id* ibid *194*, 629, 1940
234 *Gremels, H*, and *F Zinnitz* Arch exp Path Pharmakol *188*, 79, 1937/38
235 *Grimson, K S*, *E S Orgain* and *B Anderson* 22nd Session, Amer Heart Ass June 1949
236 *Gross, H*, and *S S Greenberg* Amer Heart J *27*, 186, 1944
237 *Gross, N*, and *C Spark* Amer Heart J *14*, 160, 1937
237a *Grundner Culemann, A* Arch KreislForsch *18*, 185, 1952
238 *Grut, A* Z KreislForsch *33*, 137, 1941
239 *Haberlandt, L* Das Herzhormon G Fischer, Jena 1930
240 *Hackel, D B*, *W T Goodale* and *J Kleinerman* Amer Heart J *46*, 883, 1953
241 *Hackel, D B*, *J Kleinerman* and *W T Goodale* Fed Proc *12*, 59 1953
242 *Hadorn, W* Arch KreislForsch *2*, 1, 1937
243 *Hagen, P* J Pharmacol *67*, 50, 1939
245 *Hajdu, S* Amer J Physiol *174*, 371, 1953
246 *Hajdu, S*, and *A Szent Gyorgyi* Amer J Physiol *168*, 159, 1952
247 *Hall, G E* Ann intern Med *12*, 907, 1939
248 *Hamblin, D O*, and *J F Marchand* Ann intern Med *36*, 50, 1952
249 *Hammett, F S* Amer J Anat *32*, 75, 1923
250 *Hammond, E C*, and *D Horn* J Amer med Ass *155* 1316, 1954
251 *Haney, H F*, and *A J Lindgren* Amer J Physiol *145*, 177, 1945
252 *Hári, P* Biochem Z *38*, 23, 1912
252a *Harris, A S*, and *A Bisteni* Amer J Physiol *181*, 559, 1955
253 *Harris, A S*, *A Bisteni*, *R A Russell*, *J C Brigham* and *J E Firestone* Science *119*, 200, 1954
254 *Harris, A S*, *A Estandia* and *R F Tillotson* Amer J Physiol *165*, 505, 1951
255 *Harrison, C V*, and *P Wood* Brit Heart J *11*, 205, 1949
256 *Harrison, T R*, *R Ashman* and *R M Larson* Arch intern Med *49*, 151, 1932
257 *Harrison, T R*, *C Pilcher* and *G Ewing* J clin Invest *8*, 325 1930
258 *Harvey, M*, and *J L Lilienthal, Jr* Bull Johns Hopk Hosp *71*, 163, 1942

350 *Id* ibid 271, 278, 1934
351 *Lombardo, T A, L. Rose, M Taeschler, S Tully* and *R J Bing* Circulation 7, 71, 1953
351a *Loomis, T A*, and *S Krop* Circul Res 3, 390 1955
352 *Lorber, V* Circul Res 1, 298, 1953
353 *Löwi, O* Pflügers Arch ges. Physiol 189, 239, 1921, 237, 504, 1936
354 *Löwi O*, und *E Navratil* Pflügers Arch ges. Physiol 206, 123, 1924
355 *Lundholm, L.* Acta physiol scand 21, 195, 1950
356 *Lundsgaard, E* Biochem Z. 233, 322, 1931
357 *Luscher, E* Z. Biol 52, 255, 1920
358 *Lusk, G*, and *J A Riche* Arch intern. Med 13, 673, 1914
358a. *Manchester, B* Proc Amer Heart Ass, New Orleans Oct 1955, p 79 (Circulation 1955)
358b *Manger, W M, J L. Bollman, K G Wakim, J E Berkson, E J Baldes* and *G M Roth* Proc Amer Heart Ass, New Orleans, Oct 1955, p 80 (Circulation 1955)
359 *Mangun G H* and [illegible]
360 [illegible]
361 [illegible]
362 [illegible]*, F Marguth* und *H Schaefer* Pflügers Arch. ges. Physiol 254, 291, 1952
363 *Marguth, H, W Raule* und *H Schaefer* Pflügers Arch. ges. Physiol 254, 224, 1951
364 [illegible]
365
366
367
368
369
370 *Mattonet, C* Z ges exp Med 90, 237, 1933
371 *Mazur, A*, and *O Bodansky* J biol Chem 163, 261, 1946
372 *McCormick, W J* L'union méd du Canada, sept 1945
373 *McDonald, C H, W L. Shepeard, M F Green* and *A F DeGroat* Amer J Physiol. 112, 227, 1935
374 McDowall, R J S., J Physiol 104, 392, 1946
375 *Id* ibid 106, 1, 1947
376 *McDowall, R J S*, and *A F Zayat* Proc 2nd World Congr Cardiol p 102, 1954
377 *McGinty, D A*, and *A T Miller* Amer J Physiol. 103, 712, 1933
378 *McIntosh, F C* J Physiol 99, 436, 1941
379 *McIntosh, F C*, and *G Kahlson* J Physiol 96, 277, 1939
380 *McMichael, J.*, Amer J Med 6 651, 1949
381 *McMichael, J* Pharmacology of the Failing Human Heart Charles C Thomas, Springfield, Ill, 1950
382 *Mellerowicz, H* Training Leistung, Gesundheit Limpert, Frankfurt a.M 1952, p 73 ff
383 *Melnikova, V F* Bull Eksper Biol Med 13, 47, 1942 (Russian)
384 *Melville, K J, J Mazurkiewicz* and *B Koral* Fed Proc 14/1, 369, 1955
385 *Mentl S* Čas. Lék. čes p 201, 1943
386 *Meredith, H C, Jr.*, and *J R Beckwith.* Amer Heart J 39, 604, 1950
387 *V Metzler, A* Arch KreislForsch 18, 359, 1952
388 *Michelazzi, A* Patologia 24, 623, 1932
389 *Moe, G* [illegible]
389a. *Mommaerts* [illegible]
siology [illegible]
390 *Montigel,* [illegible]*, and F Verzár* Helv physiol pharmacol. Acta 1, 115, 1943

302 *Katz, L N, E Lindner, W Weinstein, D J Abramson* and *K Jochim* Arch int Pharmacodyn *59*, 399, 1938
303 *Katz, L N*, and *C N H Long* Proc roy Soc B *99*, 8, 1925
304 *Katz, L N, S S Winton* and *R S Megibow* Ann intern Med *27*, 261, 1947
305 *Keith, E F, R G Underdal* and *B de Boer* Fed Proc. *12*, 334, 1953
306 *Kiese, M*, und *A Garan* Arch exp Path Pharmakol *188*, 226, 1938
307 *Kirk, J I* J Gerontol *6*, 167, 1951
308 *Kisch, B* Klin Wschr *1*, 145, 1935
309 *Id* Exp Med Surg *5*, 166, 1947
310 *Knapp, M J, E J Carr* and *J C Krantz* Fed Proc. Amer Soc. exp Biol *10*, 314, 1951
311 *Knehr, C A, D B Dill* and *W Neufeld* Amer J Physiol *136*, 148, 1942
312 *Koch* quoted by *J Rihl*, Med Klin *154*, 193, 1936
313 *Koepplin, F* Cardiologia *15*, 57, 1949
314 *Koppermann E* Z. KreislForsch *39*, 10, 1949
315 *Korth, C, H Marx* und *Weinberg* Arch exp Path Pharmakol *185* 42, 1937
316 *Kraus, H, B P Hirschland* and *K Hirschhorn* Proc. Amer med Ass *1955*
317 *Krayer, O* J Mt Sinai Hosp *19*, 53, 1952
318 *Krebs, H A* Adv Enzymol *3*, 191, 1943
319 *Kroneberg, G* Klin Wschr *28* 353, 1950
320 *Kroneberg, G*, und *F Huter* Klin Wschr *29*, 649 1951
321 *Kroneberg, G*, und *H J Schumann* Arch exp Path Pharmakol *209*, 350, 1950
322 *Kull, J* Arch exp Path Pharmakol *19?*, 447, 1939
323 *La Due, J S*, and *R Ashman* Amer Heart J *31*, 685, 1946
324 *Laporta M*, and *G Sartano* Arch Fisiol *43* 22, 1943
325 *Lardy H A*, and *J A Ziegler* J biol Chem *159*, 343, 1945
326 *Laurentius, P* Therap Gegenw *91*, Nr 10 1952
327 *Lawrence, R D*, and *R A McCance* Biochem J *25* 570, 1931
328 *Leblond C P*, and *H E Hoff* Amer J Physiol *141*, 32 1944
329 *Leduc, J, R Dubreuil* and *A D Iorio* Canad J Biochem Physiol *33*, 283, 1955
330 *Lee, K S* J Pharmacol *109*, 313 1953
331 *Lehnartz, E* J Physiol *86*, 37 P, 1936
332 *Lenzi, F*, und *A Caniggia* Schweiz med Wschr *82*, 1150, 1952
333 *Lenzi, F*, and *A Caniggia* Acta med scand *146* 300, 1953
334 *Lepeschkin, E* Modern Electrocardiography Williams and Wilkins, Baltimore 1952
335 *Lepeschkin, E* Personal communication
336 *Lepeschkin E* and *W Raab* Unpublished data
337 *Levine S A*, and *W P Harvey* Trans Ass Amer Physicns *60*, 255, 1947
338 *Lewis, T* Arch intern Med *49* 713, 1932
339 *Lian C*, et *G Bergamo* Sem Hôp Paris *24* 2245 1948
340 *Lian C*, et *R Charlier* Acta cardiol, Brux *5* 373, 1950
341 [illegible] 425, 1943
342 [illegible] *161*, 233 1915
343 [illegible] Med *61*, 430 1938.
344 [illegible]
345 *Lissák K, J Törö* und *J Pásztor* Pflügers Arch ges Physiol *245* 794, 1942
346 *Locke* und *Rosenheim* quoted by *Schumann*, Der Muskelstoffwechsel des Herzens, Steinkopff Darmstadt 1950
347 *Loewi, O* Amer Scientist *33* 159 1945
348 *Loewi, O* J Pharmacol *96* 295, 1949
349 *Lohmann, K* Biochem Z *271*, 264, 1934

350 *Id* ibid *271*, 278, 1934
351 *Lombardo, T A, L. Rose, M Taeschler, S. Tully* and *R J Bing* Circulation *7*, 71, 1953
351a *Loomis, T A*, and *S Krop* Circul Res *3*, 390 1955
352 *Lorber, V* Circul Res *1*, 298 1953
353 *Löwi, O* Pflügers Arch ges. Physiol *189*, 239, 1921, *237*, 504, 1936
354 *Löwi, O*, und *E Navratil* Pflügers Arch. ges. Physiol *206*, 123, 1924
355 *Lundholm, L.* Acta physiol scand *21*, 195, 1950
356 *Lundsgaard, E* Biochem Z. *233* 322, 1931
357 *Luscher, E* Z Biol *52*, 255, 1910
358 Lusk, G, and J A Riche Arch. intern. Med *13*, 673, 1914
358a *Manchester, B* Proc. Amer Heart Ass, New Orleans, Oct 1955, p 79 (Circulation 1955)
358b *Manger, W M, J L. Bollman, K G Wakim, J E. Berkson, E J Baldes* and *G M Roth* Proc Amer Heart Ass, New Orleans, Oct 1955, p 80 (Circulation 1955)
359 *Mangun, G H* and V C Myers Arch ...
360 *Mangun, G*
361 *March, J B*
362 *Marguth, H*
363 *Marguth, H*
364 *Markees, S* ... 1950
365
366
367
368
369 *Id.* ibid. *198*, 661, 1941
370 *Mattonet, C* Z. ges exp Med. *90*, 237, 1933
371 *Mazur, A*, and *O Bodansky* J biol Chem *163*, 261, 1946
372 *McCormick, H J* L'union méd du Canada, sept. 1945
373 *McDonald, C H, W L. Shepeard, M F Green* and *A F DeGroat* Amer J Physiol *112* 227, 1935
374 *McDowall, R J S* J Physiol *104*, 392, 1946
375 *Id.* ibid *106*, 1, 1947
376. *McDowall, R J S*, and *A F Zayat* Proc. 2nd World Congr Cardiol p 102, 1954
377 *McGinty D A*, and *A T Miller* Amer J Physiol *103*, 712, 1933
378 *McIntosh, F C.* J Physiol *99*, 436, 1941
379
380
381 ... Thomas,
382 *Mellerowicz, H* Training Leistung, Gesundheit Lampert, Frankfurt a.M 1952, p 73 ff
383 *Melnikova, V F* Bull Eksper Biol Med *13*, 47, 1942 (Russian)
384 *Melville, K J, J Mazurkiewicz* and *B Korol* Fed. Proc *14/1*, 369, 1955
385 *Mentl, S* Čas. Lék. čes p 201, 1943
386 *Meredith, H C, Jr.*, and *J R Beckwith* Amer Heart J *39*, 604, 1950
387 *V Metzler, A* Arch Kreisl.Forsch *18*, 359 1952
388 *Mühlen* ...
389 *Mo*...
389a *Mon*... Physiol. Rev *26*, 383, 1946
... Topic in Molecular Phy-
... nole
390 *Mon*... *Lerzer* Helv physiol pharmacol Acta *1*, 115, 1943

391 *Morehouse, L E*, and *A T Miller* Physiology of Exercise C V Mosby, St Louis 1948
392 *Moritz, A R*, and *M R Oldt* Amer J Path *13*, 679, 1937
393 *Morris, J N*, *J A Heady*, *P A B Raffle*, *C G Roberts* and *J W Parks* Lancet *1953/II*, 1053, 1111
394 *Moyer, J H*, *C A Handley* and *R A Huggins* J Pharmacol *108*, 240, 1953
395 *Moyer, J H*, *S J Miller* and *R V Ford* J Amer med Ass *152*, 1121, 1953
396 *Mueller Deham, A* Medizinische *1954*, 1542
397 *Mulder, A G*, *A Omachi*, *B Tigerman* and *M Ruane* Fed Proc *11*, 110, 1952
398 *Munchinger, R* Cardiologia *22*, 145, 1953
399 *Id* Diss, Zürich 1953
400 *v Muralt, A* Proc roy Soc B *123*, 399, 1937
401 *Murphy, T R*, and *F D Murphy* Ann intern Med *41*, 510, 1954
402 *Muus, J*, *S Weiss* and *A B Hastings* J biol Chem *129*, 303, 1939
403 *Myers, V C* Bull N Y Acad Med *1942*, 303
404 *Nachmansohn, D* J Neurophysiol *6*, 397, 1943
404a *Nachmansohn, D* Circulation Research *3*, 429, 1955
405 *Nachmansohn, D*, and *A L Machado* J Neurophysiol *6*, 397, 1943
406 *Nachmansohn, D*, and *M S Weiss* J biol Chem *172*, 677, 1948
407 *Nahum, L H*, and *H E Hoff* J Amer med Ass *105*, 254, 1935
408 *Nelemans, F A* Acta physiol pharmacol Neerl *2*, 51, 1951
409 *Neuschlosz, S M* Pflügers Arch ges Physiol *213*, 9, 1926
410 *Nickerson, M* J Pharmacol *95*, 27, 1949
411 *Nickerson, M*, *J Berghout* and *R N Hammerstrom* Amer J Physiol *160*, 479, 1950
412 *Norlander, O* Acta physiol scand *21*, 325, 1951
413 *Noth, P H*, *H E Essex* and *A R Barnes* Proc Mayo Clin *14*, 348, 1939
414 *Nuzum, F R*, and *F Bischoff* Circulation *7*, 96, 1953
415 *Nylin, G*, and *M Levander* Ann intern Med *28*, 723, 1948
416 *Ochoa, S* Pflügers Arch ges Physiol *231*, 220, 1933
417 *Odel, H M* Arch intern Med *66*, 579, 1940
418 *Oester, Y T*, *O F Davis* and *B Friedman* Proc Amer Soc Study Arteriosc1 *10*, 609, 1954
419 *Olson, R E*, and *W B Schwartz* Medicine *30*, 21, 1951
420 *Orent-Keiles, E*, and *E V McCollum* J biol Chem *140*, 337, 1941
421 *Ostern, P*, und *T Baranowski* Biochem Z *281*, 157, 1935
422 *Osterwald, K H* Arch KreislForsch *14*, 205, 1948
423 *Osuga, R* Igaku Kenkyuu *24*, 141, 1954
424 *Padilla, T*, *P Cossio*, *J A Berreta* y *S R Ortiz* Rev argent Cardiol *13*, 71, 1946
425 *Paës, E* Contribuição Para o Estudo da Substância Vagal Thesis, Lisbon 1943
426 *Parsonnet, A E*, and *A Bernstein* Ann intern Med *16*, 1123, 1942
427 *Paton, W D M*, and *W L M Perry* J Physiol *119*, 43, 1953
428 *Paton, W D M*, and *E J Zaimis* Brit J Pharmacol *4*, 381, 1949
429 *Patterson, S W*, and *E H Starling* J Physiol *47*, 137, 1914
430 *Peltola, P* Acta med scand *140*, Suppl 262, p 34, 1951
431 *Pendl, F* Myokardstoffwechsel und Herztherapie Thieme, Stuttgart 1954
432 *Permann, E* Z Anat EntwGesch *71*, 382, 1924
433 *Peters, H C*, and *M B Visscher* Amer Heart J *11*, 273, 1936
434 [illegible] 9, 376, 1936
435 [illegible]
436 [illegible]
437a *Raab, W* Arch Path *35*, 836, 1943
437b *Id* ibid *36*, 388, 1943
438 *Id* Biochem J *37*, 470, 1943

439 *Id* Exp Med Surg *1*, 188, 1943
440 *Id* J Lab clin Med *29*, 715, 1944
441 *Id* J Pharmacol. *82*, 330, 1944
442 *Id* Ann intern Med *28*, 1010, 1948
443 *Id*. Cardiologia *22*, 291, 1953
444 *Id* Hormonal and Neurogenic Cardiovascular Disorders Williams and Wilkins, Baltimore 1953
445 *Id* Proc. Amer Coll Cardiol New York 1955
446 *Id* Wien klin Wschr *67*, 647, 1955
446a. *Raab, W* Proc Amer Heart Ass., New Orleans, Oct 1955, p 96 (Circulation 1955)
447 *Raab, W*, und *W Gigee* Arch exp Path Pharmakol *219*, 248, 1953
448 *Raab, W*, and *W Gigee* Circulation *9*, 592, 1954
449 *Id* ibid *11*, 593, 1955
450 *Id* Fed Proc Amer Soc exp Biol *14*, No 1, 1955
451 *Id* Circulation Research *3*, 553, 1955
451a *Raab, W*, *H C Herrlich* and *W Gigee* Paper in preparation
452 *Raab, W*, and *R J Humphreys* J Pharmacol *88*, 268, 1946
453 *Id* ibid *89*, 64 1947
454 *Id* Amer J Physiol *148*, 460, 1947
455 *Raab, W*, and *E Lepeschkin* Acta med scand *138*, 81, 1950
456 *Raab W*, and *E Lepeschkin* Cardiologia *16*, 332, 1950
457a *Id* Circulation *1*, 733, 1950
457b *Id* ibid *1*, 741, 1950
458 *Id* Exp Med Surg *8*, 319, 1950
459 *Id* Unpublished data.
460 *Raab, W* [illegible]
461 *Raab,* [illegible]
462 *Raab,* [illegible]
463 *Rabbeno* [illegible]
464 *Ramey,* [illegible]
465 *Randles* [illegible] 341, 19[illegible]
466 *Rasmussen, H* Acta med. scand Suppl *115*, 1941
467 *Rauscher, P* Z ges. exp Med *98*, 1, 1936
468 *Reichel, H* Z Biol 99, 527, 1939
469 *Reid, L. C* Arch exp Path Pharmakol *219*, 466, 1953
470 *Reindell, H*, *E Schildge*, *H Klepzig* und *H W Kirchhoff* Kreislaufregulation Thieme, Stuttgart 1955
471 *Reindell, H*, *R Weyland* und *H Klepzig* Training, Leistung, Gesundheit W Lampert, Frankfurt a.M. 1952, p 59 ff
472 *Reindell H* [illegible] N[illegible]
473 *Rühl* [illegible] Phy[illegible]
474 *Id* [illegible] 1950
475 *Ringer S* J Physiol *3*, 380 1880
476 *Robb J S*, *M Grubb* and *H Braunfeld* Amer J Physiol *181*, 39, 1955
477 *Roberts, J T*, and *J T Wearn* Amer Heart J *21*, 617, 1941
478 *Robertson, W v B*, and *F W Dunihue* Amer J Physiol *177*, 292, 1954
479 *Robertson, W v B*, and *P Peyser* Amer J Physiol *166*, 277, 1951
480 *Roesl J* Biochem. Z *176* 17, 1926
481 *Rohde, E* Arch exp Path Pharmakol *68*, 401, 1912

482 *Rohde, E*, und *S Ogawa* Arch exp Path Pharmakol *69*, 200, 1912
483 *Rössing, P* Med Welt *20*, 1376, 1951
484 *Rothberger, C J*, und *H Winterberg* Pflügers Arch ges Physiol *141*, 343, 1911, *142*, 461, 1911
485 *Rothschuh, K E* Elektrophysiologie des Herzens Darmstadt 1952
486 *Id* Verh dtsch Ges KreislForsch *19*, 274, 1953
487 *Id* Klin Wschr *32*, 1, 1954
488 *Id* Pflügers Arch ges Physiol *258*, 481, 1954
489 *Rothschuh, K E*, und *H Bammer* Z ges exp Med *119*, 327, 1952
490 *Ruhl, A*, und *S Thaddea* Arch exp Path Pharmakol *191*, 452, 1939
490a *Ruskin, A* Proc Amer Heart Ass, New Orleans, Oct 1955, p 101 (Circulation 1955)
491 *Russek, H J*, *R H Smith*, *W S Baum*, *C F Naegele* and *F D Regan* Circulation *1*, 700, 1950
492 *Russek, H J*, *B L Zohman* and *V J Dorset* J Amer med Ass *157*, 563, 1955
493 *Sabiston, D C*, and *D E Gregg* Fed Proc *14/1*, 127, 1955
494 *Salomon K*, und *O Riesser* Arch exp Path Pharmakol *177*, 450, 1935
495 *Sampson, J J*, and *A Zipser* Circulation *9*, 38, 1954
495a *Sarnoff, S J*, and *E Berglund* Circulation *9*, 706, 1954
496 *Sárfy, E* Z physiol Chem *262*, 87, 1939
497 *Sarre, H* Klin Wschr *22*, 135, 1943
498 *Id* Verh dtsch Ges KreislForsch *15*, 137, 1949
499 *Saunders, P R*, *J L Webb* and *C H Thienes* Arch int Pharmacodyn *81*, 485, 1950
500 *Schaefer, H* Ergebn Physiol *46*, 71, 1950
501 *Id* Verh dtsch Ges KreislForsch *16*, 18, 1950
502 *Id* Acta neuroveg *4*, 201, 1952
503 *Schaffer, H*, *E Bucka* und *K Friedlander* Klin Wschr *5*, 1635, 1926
504 *Scherf, D* Z ges exp Med *65*, 222, 1929
505 *Id* N Y St J Med *47*, 2420, 1947
506 *Scherf, D*, and *L J Boyd* Cardiovascular Diseases Lippincott, Philadelphia/London/Montreal 1947
507 *Scherf, D*, and *F B Chick* Circulation *3*, 764, 1951
508 *Scherf, D*, and *A Schott* Extrasystoles and Allied Arrhythmias Heinemann, Melbourne/London/Toronto/Capetown 1953
509 *Schimert, G* Klin Wschr *26*, 449, 1948
510 *Id* Z klin Med *145*, 1, 1949
511 *Schmidtmann, M* Verh dtsch Ges KreislForsch *5*, 283, 1932
512 *Schroeder, H A* Amer J Med *10*, 189, 1951
513a *Schumann, H* Z ges exp Med *105*, 557, 1939
513b *Id* ibid *106*, 59, 1939
514 *Id* Ergebn inn Med *64*, 869, 1943
515 *Id* Der Muskelstoffwechsel des Herzens D Steinkopff, Darmstadt 1950
516 *Schurger, G* Klin Wschr *24/25*, 593, 1947
517 *Segers, M* Arch int Physiol *52*, 291, 1942
518 *Id* Arch int Pharmacodyn *71*, 173, 1945
519 *Selye, H* and *C E Hall* Amer Heart J *27*, 338, 1944
520 *Serin, F* Acta physiol scand *26* 292, 1943
521 *Shelley, W B*, *C E Code* and *M B Visscher* Amer J Physiol *138*, 652, 1942
522 *Sherman, W C*, and *C A Elvehjem* Biochem J *30*, 785, 1936
523 *Shimazono, J* in Avitaminosen und verwandte Krankheitszustande, hgb von *W Stepp* und *P György* Springer, Berlin 1927
524 *Shipley, R E*, and *D E Gregg* Amer J Physiol *143*, 396, 1945

Shuman C R, N Learner and J H Doane, Jr. Amer Heart J 47, 737, 1954
525 Shute, W E, E V Shute and A Vogelsang Ann intern Med 30, 1004, 1949
526 Siebens, A A, B F Hoffman, Y Enson, J E Farrell and C. McC Brooks Amer. J Physiol 175, 1, 1953
527 Smirk F H, and A E Doyle 2nd World Congr Cardiol p 359, 1954
528 Smith, S, and P B S Fowler 2nd World Congr Cardiol p 365, 1954
529 Solomon, H C, and P I Yakovlev Science 120, 949, 1954
530 Somogyi, M. Endocrinology 49, 774 1951
531 Spadolini, J Arch int. Physiol 55, 317, 1948
532
538 Struppler, A, und E Struppler Acta physiol scand 33, 219, 1955
539 Swan H J C Lancet, 1949, 508
540 Swan
541 Szen
541a Id
Pres.
542 Thomson, W A R Brit. Heart J 1, 269, 1939
542a Tobian, L., E Duhl and C Miller Proc. Amer Soc Study Arteriosel, Circulation 12, 482, 1955
543 Torda, C, and
544 Trendelenburg,
545 Tscherkess, A
D Steinkopff,
546 Uhlenbroock, K Dtsch med Wschr 78, 12, 1953
547 Ullrich W C, and W V Whitehorn Fed Proc. Amer Soc exp Biol 10, 139, 1951
548 Ungar, J, M Gilbert, A Siegel, J M Blain and R. J Bing Amer J Med 18, 385, 1955
√ 549 Unna, K, and E P Pick J Pharmacol 81, 133, 1944
550 Van Liere E J, and E F Fedor Proc. Soc. exp Biol, N Y 88, 676, 1955
551 Vega Diaz, F Sincopes Cardiovasculares. Mayo, Sevilla 1953
552 Verzár, F Theorie der Muskelkontraktion. Basel 1943
553 Visscher, M B, and A C Mulder Amer J Physiol 94, 630, 1930
554 Volhard, F Schweiz med Wschr 78, 1189, 1948.
555 Walker, H A, S Wilson C Heymans and A P Richardson Arch. int Pharmacodyn. 82 395, 1950
556 Wassermann S, and J I Goodman Exp Med Surg 4 165, 1946
557 Waud, R A, and R Lewis Fed Proc. 12 379, 1953
558 Wayne, E. J, and L. B Laplace Clin Sci 1, 103, 1933
559 Weber H H Z Elektrochem angew physikal Chem 55, 511, 1951
560 Id Ergebn Physiol 47, 369 1952
561 Wégria, R, J L. Nickerson, R. B Case and J F Holland Amer J Med 10, 414, 1951
562 Weicker, B Arch exp Path Pharmakol 178 524, 1935
563 Id ibid 181, 525, 1936.
564 Weiß, R, und M Reiß Z ges exp Med, 38, 428, 1923
565. Weiss, S J Amer med Ass. 115, 832, 1940

566 *Weiss, S*, and *L B Ellis* Arch intern Med *52*, 105, 1933
567 *Wenckebach, K F*, und *H Winterberg* Die unregelmaßige Herztatigkeit Engelmann, Leipzig 1927
568 *White, H L*, *P Heinbecker* and *D Rolf* Amer J Physiol *151*, 239, 1947
569 *White, P D* Bull N Y Acad Med *1940*, 431
570 *Id* Heart Disease MacMillan, New York 1944
571 *Whitehorn, W V*, and *W C Ullrick* Fed Proc *14/I*, 163, 1955
572 *Wiechmann, E* Dtsch Arch klin Med *154*, 296, 1927
573 *Wiggers, C J*, and *A Dean, Jr* Amer J Physiol *42*, 476, 1917
574 *Wilburne, M*, *J G Schlichter* and *A J Simon* Arch int Pharmacodyn 76, 63, 1948
575 *Wilce, J W* Amer Heart J *25*, 613, 1943
576 *Wilkins, W E*, and *G E Cullen* J clin Invest *12*, 1063, 1933
577 *Williams, R H*, *E Egana*, *P Robinson*, *S P Asper* and *C Dutoit* Arch intern Med *72*, 353, 1943
578 *Winbury, M M*, and *D M Green* Amer J Physiol *170*, 555, 1952
579 *Winkler, A W*, *P K Smith* and *H E Hoff* Fed Proc *1*, 94, 1942
580 *Winterberg, H* Pflugers Arch ges Physiol *117*, 223, 1907
581 *Id* ibid *122*, 361, 1908
582 *Wintrobe, M M*, *R Alcayaga S Humphreys* and *R H Follis, Jr* Bull Johns Hopk Hosp *73*, 169, 1943
583 *Wise, B*, and *H E Hoff* J Pharmacol *64*, 217, 1938
584 *Wolf, G A, Jr* Bull N Y Acad Med *22*, 530, 1946
585 *Wolferth, C C*, *W A Jeffers*, *H A Zintel*, *J H Hafkenschiel*, *A G Hills* and *A M Sellers* Proc Amer Heart Ass 26th Session, p 26, 1953
586 *Wollenberger, A* Amer J Physiol *150*, 733, 1947
587 *Id* J Pharmacol *91*, 39, 1947
588 *Id* Pharmacol Rev *1*, 311, 1949
589 *Wollheim, E* Dtsch med Wschr *75*, 482, 1950
590 *Woodbury, L A*, and *H H Hecht* J Pharmacol *104*, 103, 1952
591 *Wright, H* Brit med J *1905*/II, 1095
592 *Wylie, P* This Week p 7, 1954
593 *Youmans, W B*, and *I M Rankin* Proc Soc exp Biol, N Y *66*, 241, 1947
594 *Young W G*, *W C Sealy*, *J Harris* and *A Botwin* Surg Gynec Obstet *93*, 51, 1951
595 *Zanetti, M E*, and *D F Opdyke* J Pharmacol *109*, 107, 1953
596 *Zdansky E* Verh dtsch Ges KreislForsch 1951
597 *Zenker, R*, *H Sarre*, *K H Pfeffer* und *H H Lohr* Ergebn inn Med N F 3 1, 1952
598 *Zoll, P M*, *A J Linenthal*, *W Gibson*, *M H Paul* and *L R Norman* Proc Amer Heart Ass, New Orleans, Oct 1955, p 128 (Circulation 1955)

Author s address Professor W Raab M D,
University of Vermont, College of Medicine,
Burlington, Vt (USA)

Electrolytic Balance and Myocardial Contraction

By F LENZI Siena

The physician who wishes to bring himself up to date about this subject makes a first observation in a speculative field clinical medicine examines a field which physiology and biochemistry probe with extreme care and caution

The part played by electrolytes in myocardial and skeletal muscle contraction, draws the attention of scholars to biochemical, physiological and chemical questions It is hoped that the answers to these questions already provided by clinical medicine and electrocardiography will be confirmed in the course of time These answers have, at any rate, interesting aspects, but it is also true that they do not provide any sure knowledge about the role of electrolytes in the function of muscles and in the genesis of action potentials

Many articles have already appeared showing electrocardiographic patterns and cardiac findings considered as typical for one or other electrolytic balance, and typical states of both hyperkaliemia and hypokaliemia have been described But authors have so far confined themselves to descriptive analysis and have been unable to give a reliable bioelectrical interpretation of the observed modifications A complete interpretation of these electrocardiographic changes must take into account various problems, many of which are still unsolved

It is still not clear whether the *modifications, plus* or minus, in a given electrolyte (K, Na, Ca) have a *specific* effect on the electrocardiogram, it may be that they operate by changing the necessary

---

Please quote this article as follows

Lenzi F Electrolytic Balance and Myocardial Contraction Adv Cardiol *1*, 153–188 S Karger Basel/New York 1956

equilibrium to the normal heart contraction and to the rising action potentials We do not know how these modifications come about, if we admit equilibrium disturbances among electrolytes, it would follow that the decrease of a certain cation might in this case be only relative, we could no longer assume a close relationship between the various electrocardiographic patterns and the concentrations of an electrolyte in the serum A satisfactory answer has not yet been found to the interesting question whether the electrocardiographic patterns of lesion and those seen in conditions of changed kaliemia are related pathogenetically

We do not know whether the happenings in ischemic centres due to the accumulation of hydrogen have any similarity to conditions in which there is an abnormal prevalence of potassium If it is true that a certain relationship exists between concentrations of the various electrolytes, it is most probable that the hyperkaliemia will be followed by hyposodiemia, therefore it is not sure if the observed effect can be attributed to the former or to the latter

A correct concentration of electrolytes is of fundamental importance for muscular contraction, both in the examples of *Szent Gyorgyi's* actomyosin and, still more so, in the conception of the osmodynamic accumulator of energy

On the other hand, electrolytes – potassium in particular – play various parts in the resynthesis of glycogen (formation of K hexose-diphosphate according to *Verzár*, reduction of the kaliemia due to the action of insulin which leads to the disappearance from the blood of the same quantities of K and P found in muscles, reaction of *Lardy* and *Ziegler*)

The close connection between certain fundamental reactions in glycidic metabolism and the movement of K presents the following problem are we to consider the changes in K as a secondary aspect of glycidic metabolism or as an essential mechanism designed to obtain fundamental conditions for the contractile function? In other words, does glycogen resynthesis represent a preparatory phase of electrolytic situations which are the real cause of contraction?

It is interesting to consider the interference of glycidic metabolism and electrolytic homeostasis through the cellular membrane Regarding the clearly antithetical position of adrenal mineral active and glyco active hormones we are faced with the question whether glycogen resynthesis may be regarded as the basis for the interference of the two series of hormones

The clinician who has already observed some typical states of a modified concentration of K in the blood is faced with many problems sometimes hypokaliemia is very well tolerated and completely asymptomatic whereas in other cases it is followed by well marked symptoms Examples are the hypokaliemia arising during cortisone treatment, the muscular adynamia in periodical paralysis after glucose administration and the disappearance of K intolerance in *Addison's* disease after desoxicorticosterone All these examples point to an alteration in the balance of several electrolytes, or even of the same electrolyte on different sides of the cell membrane, rather than to an independent action due to changes in the concentration of a single electrolyte in the blood *Cannon* observed that hypokaliemic rats soon show serious cardiac lesions if fed with too much Na, this would not be the case if the rats were deprived of K and Na in the same proportions It follows that the electrolytes cannot be considered separately in an investigation of the pathogenetic significance of their varying concentrations in the blood

Besides studying the relationship between the serum electrolytes, we have also tried to find out whether there are differences in the electrolytic levels of the intracellular and extracellular fluids Starting from the assumption that such differences do exist, the attempt was made to study the cell when it contained an abnormal amount of its essential electrolyte, potassium The purpose of such a study is clear, but it may be doubted if a determination of the potassium in the cells of bioptic material can inform us about the real quantity of potassium which the cell is able to exchange with the interstice We speak of intracellular diffusible potassium which differs in function from organ potassium compounds and which is present in various amounts depending on several factors

This complicated subject has been treated in several recent monographs and we do not intend to discuss it in detail here We shall, however, take a quick look at the functional situation of the various electrolytic constituents of the body Such a survey, if carefully performed, would take us very far, we shall therefore confine ourselves to the study of potassium and sodium for orientative purposes only It is useful to consider that the total amount of an electrolyte in the body is divided into many fractions, everyone of which is separated from the others by what is known as a threshold, it is clear that the raising or lowering of these thresholds will not change the total amount of the electrolyte in the body but only

the ratio of the various fractions Let us take potassium as an example as a first fraction we *may consider the potassium bound in* indiffusible compounds The study of this intracellular indiffusible fraction, of its level and of the factors which control the ratio of diffusible and indiffusible K fraction is still at the beginning It stands to reason that inside the cell there are certain factors which regulate the ratio between the indiffusible and diffusible fraction, but our knowledge of this subject is very incomplete We may wonder whether the changes in these two intracellular fractions are responsible for some unbalanced syndromes Physiological investigation indicates that these changes are important and may be influenced by hormonal secretions

This first threshold between *intracellular* and indiffusible potassium and intracellular diffusible potassium (i e functional potassium) *may have direct repercussions on the relation between diffusible* intracellular and extracellular potassium

This *second ratio*, being dependent on the different concentration of potassium on both sides of the cell membrane, has held the attention of various authors and has been regarded by us as a central point in the concept of cationic membrane gradients

It is very probable that not all ions are equally diffusible in the plasma, it has been shown that the ions nearest the cell membranes are subjected to attractions which do not excite other ions which move more freely in the milieu Leaving aside these considerations let us consider the ionic plasmatic mass as a homogeneous one The *very last threshold is on the level of the renal filter* we must give it the greatest emphasis because of the independent position of the *kidney tubule in retaining* or expelling electrolytes The importance of the renal threshold of cation elimination in preserving the balance of water and minerals and in regulating the total balance is evident

What we want to say in short is that between the two extreme factors (amounts introduced and eliminated via the kidneys, faeces and digestive juices) causing the variation of the balance in one or in the other direction, it is necessary to consider the variations in the "order" of the various *fractions into which mineral mass is divided*

The functional changes and electrocardiographic modifications are apparently due to the fact that allthough the electrolyte is seen to move from one sector to another, the organism is unable to reach a balance which does not compromise the functionality This helps us to understand, for instance, how even a slight kaliemia can be

well tolerated and give rise to no clinical symptoms and how in these cases very small K doses are sufficient to upset a balance which was in process of being established A given ratio must be maintained between intracellular K fixed in compounds and therefore indiffusible, and intracellular dissociated K, which is ionically active How this ratio may be maintained and how it is disturbed can be explained by saying that a prevalence of synthesis causes an increase in fixed amounts or at least a displacement of K towards the cell The opposite situation occurs in conditions of hyperfunction, of weariness and of cellular suffering in general

These two aspects of the ratio between the two fractions of intracellular K are connected the first with an exaggeration of synthesis and the second with an exaggerated demolition of the cellular substances

Glycogen synthesis and glyconeogenesis, the former under insulin and the later under hypophyseal adrenal correlation control, are very probably the means by which K is fixed in the cells or, at least, one of the quickest ways of enabling K to pass from one side of the membrane to the other These various "orders" of the two intracellular potassium fractions have repercussions in the extracellular sector, which are worth noting Let us consider the development of the intracellular ratio between indiffusible and diffusible potassium, the first fraction is incresingly detrimental to the *second and* in the membrane gradient the extracellular K amounts prevail even when below normal This situation shows us how certain functional conditions of hyperkaliemia may be obtained with normal and subnormal serum values The result will be the activating of the principal regulating agent the diuresis The K will then be removed via the kidneys with a negative effect on the balance notwithstanding normal or even subnormal serum values.

In the example given above modification of the K metabolism may be brought about by cortisone and by *ACTH, the* symptoms are a well tolerated hypokaliemia and negative K balance with loss of K in the urine notwithstanding hypokaliemia A new loss after every cortisone injection is observed In such conditions complications due to hypokaliemia *very seldom* arise in spite of the reduced serum levels This is easily understood if we remember that the kaliemia is *low but* proportionate to the parts of diffusible intra cellular potassium Any attempt to correct the hypokaliemia would cause an immediate change *in the* "order" to which the organism

the ratio of the various fractions Let us take potassium as an example as a first fraction we may consider the potassium bound in indiffusible compounds The study of this intracellular indiffusible fraction, of its level and of the factors which control the ratio of diffusible and indiffusible K fraction is still at the beginning It stands to reason that inside the cell there are certain factors which regulate the ratio between the indiffusible and diffusible fraction but our knowledge of this subject is very incomplete We may wonder whether the changes in these two intracellular fractions are responsible for some unbalanced syndromes Physiological investigation indicates that these changes are important and may be influenced by hormonal secretions

This first threshold between intracellular and indiffusible potassium and intracellular diffusible potassium (i e functional potassium) may have direct repercussions on the relation between diffusible intracellular and extracellular potassium

This second ratio, being dependent on the different concentration of potassium on both sides of the cell membrane, has held the attention of various authors and has been regarded by us as a central point in the concept of cationic membrane gradients

It is very probable that not all ions are equally diffusible in the plasma, it has been shown that the ions nearest the cell membranes are subjected to attractions which do not excite other ions which move more freely in the milieu Leaving aside these considerations let us consider the ionic plasmatic mass as a homogeneous one The very last threshold is on the level of the renal filter we must give it the greatest emphasis because of the independent position of the kidney tubule in retaining or expelling electrolytes The importance of the renal threshold of cation elimination in preserving the balance of water and minerals and in regulating the total balance is evident

What we want to say in short is that between the two extreme factors (amounts introduced and eliminated via the kidneys, faeces and digestive juices) causing the variation of the balance in one or in the other direction, it is necessary to consider the variations in the "order" of the various fractions into which mineral mass is divided

The functional changes and electrocardiographic modifications are apparently due to the fact that allthough the electrolyte is seen to move from one sector to another, the organism is unable to reach a balance which does not compromise the functionality This helps us to understand, for instance, how even a slight kaliemia can be

well tolerated and give rise to no clinical symptoms and how in these cases very small K doses are sufficient to upset a balance which was in process of being established A given ratio must be maintained between intracellular K fixed in compounds and therefore indiffusible, and intracellular dissociated K, which is ionically active How this ratio may be maintained and how it is disturbed can be explained by saying that a prevalence of synthesis causes an increase in fixed amounts or at least a displacement of K towards the cell The opposite situation occurs in conditions of hyperfunction, of weariness and of cellular suffering in general

These two aspects of the ratio between the two fractions of intracellular K are connected the first with an exaggeration of synthesis and the second with an exaggerated demolition of the cellular substances

Glycogen synthesis and glyconeogenesis, the former under insulin and the later ...
are ...
least ...
the r ...
cellular potassium fractions have repercussions in the extracellular sector, which are worth noting Let us consider the development of the intracellular ratio between indiffusible and diffusible potassium, the first fraction is incresingly detrimental to the second *and in the* membrane gradient the extracellular K amounts prevail even when below normal This situation shows us how *certain* functional conditions of hyperkaliemia may be obtained with normal and subnormal serum values The *result* will be the activating of the principal regulating agent the diuresis The K will then be removed via the kidneys with a negative effect on the balance notwithstanding normal or even subnormal serum values

In the example given above modification of the K metabolism may be brought about by cortisone and by ACTH, the symptoms are a well tolerated hypokaliemia and negative K balance ...
loss of K ...

... situation arise in spite of the reduced serum levels This is easily *understood* if we remember that the kaliemia is low but proportionate *to* the parts of diffusible intracellular potassium Any *attempt* to correct the hypokaliemia would cause an immediate change in the "order" *to* which the organism

was tending – which would hardly occur at lower level – and a sudden appearance of hyperkaliemia syndromes with subnormal kaliemia

If we stop the treatment, after 10–12 hours the K balance is inverted, the kaliemia rises and everything tends to balance again at a normal seric level

In studying the different possible cases we must consider the variations which the parts of potassium may undergo and the more immediate and interesting repercussions We shall discuss the earliest pathogenetic signs, the clinical picture which later develops and the therapy The tendency of the indiffusible intracellular fractions to increase results in an immediate reduction of serum potassium which re-enters the cells in large quantities Different conditions may arise inside the cells but generally a balance is reached at a comparatively low level of diffusible potassium, which in this case is well counter balanced by the low degree of potassiemia The balance remains unchanged and we have no syndrome of hyperkaliemia or hypo kaliemia

The case is different in periodical familial paralysis characterised by spells of muscular adynamia with low kaliemia It has been shown that adynamic crises may be caused by the introduction of large amounts of glucose, either 1 by reduction of the kaliemia, or 2 by the passing of K into the cells through an activated glycogenic synthesis

This syndrome arises through increase of the glycidic synthesis combined with sudden withdrawal of large quantities of potassium from the small extracellular stores Another example is hyper-corticoidism in which the slow elimination of Na from the serum is often combined with low kaliemia In this peculiarity of the humoral picture hypercorticoidism differs from adreno cortical deficiency in which there is high kaliemia due to the passage of in sufficient quantities of K into the cells

Because of the damage of the cellular protoplasma – toxinic, anoxiemic, traumatic – there is insufficient synthesis or even dis-integration of the synthetized compounds with loss of large quantities of potassium from the cell

This loss of potassium may be rapid or slow It may be related to protein catabolism or the amount of potassium lost may be larger than the fractions calculated according to K/Na ratio

We shall now go on to consider the various consequences of these early disturbances which are often found in medical and surgical practice

In cases of extensive damage and tissue necrosis large amount of K are found to pass quickly into the extracellular fluid from the cells Besides these severe cases we meet many others of a milder nature In these cases the passage of potassium into the extracellular fluid is followed by improvement in the diuresis and disappearance of excess K "via" the kidneys The serum K level in this case remains within normal limits and the depletion in the cells is only expressed by the balance

The relation between the intracellular and the extracellular concentrations of diffusible potassium varies very little because the exchange processes are slow and any excess is rapidly corrected by the active diuresis There are no very marked symptoms

In diabetic acidosis two different pathogenetic factors are combined

1 primary inability of the cell to maintain its potassium,

2 polyuria and general periphic loss of potassium which not only disposes of the potassium passed from the cells to the interstitial fluid but can also cause hypokaliemia Even in these cases, however, the relation between the intracellular and extracellular concentrations (i e between the serum and the cell fractions which are both reduced) tends to remain within fairly normal limits Thus a condition usually develops in which indiffusible intracellular K is scarce, while the membrane ratio remains near normal

We still have a situation of "order" but there is also the risk that any therapeutical interference may disturb that order and result in large quantities of extracellular potassium passing into the cells This would give rise immediately to an unbalanced condition due to deficiency of plasmatic fractions Even small changes may disturb the balance

Besides the maintenance of balance in situations of risk we may also meet opposite tendencies due to a greater proportion of plasmatic potassium (relative hyperkaliemia) or of intracellular potassium (relative hypokaliemia) in the membran[illegible]

[illegible] etc.

[illegible] base balance mechanism of blood does not remain extraneous to these changes of the potassium, the role of the buffering mechanism being a pre-eminent one in these changes of the *potassium*

We have observed how *in* a diabetic subject coma may appear with an almost normal kaliemic *level*, *the* alkaline reserve, how-

ever, is constantly subnormal and not even the extracellular water is very much reduced The therapy, designed to re-establish the normal acid-base balance and restore the normal amount of extracellular water, produces dilution of the serum potassium and decreased kaliemia which is the first pathogenetic sign of the syndrome

This explains how the therapy (fluid-enriching, antiacidosis, glucose-insulin) provokes a hypokaliemic syndrome due to the presence of two different pathogenetic mechanisms

But if it is true that in a diabetic patient the level of intracellular potassium decreases even before the appearance of acidosis (experiments with labelled K), the following two factors must be con sidered as closely connected the quantity of cellular potassium and the efficiency of the glycogen synthesis

We have already stressed the important effect of the disturbance starting in the cell on the mechanism regulating the membrane potassic gradient

The large cellular stores may cause either sudden withdrawals from, or transfers to, the small seric fractions, which are defended against sudden loss of potassium by the slowness with which it can enter the cells and against sudden increase by renal functionality

Other extracellular factors may cause changes in the kaliemia and therefore also influence the membrane gradients

This depends on certain conditions connected with disturbed renal function (e g retention in some types of oliguric nephritis and in renal block, for instance the state of depletion in the so called salt losing nephritis) or on conditions connected with loss of extracellular K through vomiting, diarrhoes, etc A genesis of this kind is found in the cases of *Brown* and more recently *Evans* or in the *De Toni Fanconi* syndrome (*Milne Bichel*) In these conditions which cause severe disturbance of the electrolytic balance, the appearance of a hypokaliemic syndrome is not frequent The passage of K from rich intracellular stores into the interstitial liquid may compensate even considerable losses, as long as these show no especial characteristics Intracellular K, in these cases forms a compensating reservoir for extracellular K Obviously it takes time to bring this mechanism into action, since the permeability of the membrane is very slight

So far we have spoken almost exclusively of K, the cation that has received greatest attention in clinical and electrocardiographical studies It must indeed be recognised that nowadays disorders of

the electrolytic equilibrium are generally studied only in connection with hyperkaliemia and hypokaliemia This is on the basis of electrocardiographic pictures

It has been said that Na causes few or no changes in the electrocardiogram and that we know almost nothing about the role of Mg It has been assumed in fact that K plays a pre-eminent if not an exclusive part (except in hypocalcemic modifications) in determining typical electrocardiographic changes

But we may have doubts about this assumption In our opinion there is a sound basis for the theory that the contraction of the myocardial fiber is caused by changes in the intracellular and extracellular concentrations of K and Na Since the myocardial fibril will only function efficiently if relations between the plasmatic and cellular concentrations of the two cations are normal, electrocardiography is faced with the following problem are the registered tracings due simply to the prevalence or lack of either of the two cations in equilibrium, or are we to look for a more complex cause For instance, a hypokaliemic pattern might be due simply to an increased proportion of extracellular sodium Investigations in closely relating to this problem are at present being made in connection with congestive heart failure

So far we have followed the theory of backward failure primary venous hypertension due to hyposistolia which in its turn causes disturbances in the salt water exchanges at the level of the capillaries, primary water retention and secondary NaCl retention to maintain isotonic conditions The part played by Na in the pathogenesis of edema is therefore secondary at least to the venous hypertension and the water retention

The current investigations however place the retention of NaCl and H_2O in a very different position, indicating that the root of the trouble lies in excessive tubular reabsorption in the kidneys

We do not wish to discuss here whether this increase in tubular reabsorption is due to the low F G , to venous hypertension in the kidney, or to an increase in CO_2 tension We shall only observe that sodium retention appears to play a more important part in the pathogenesis of cardiac edema than was previously supposed It seems possible that the damaging effect of the salt balance disturbance (retention of sodium) may not be confined to the level of peripheric contacts, on which the appearance of the edemas depends

Once this has been established, we may have to revise our views on the pathogenesis of hyposistolia We may even wonder whether we are justified in considering that disturbances in the contraction of the myocardial fibril are secondary to conditions of hypernatremia (or relative hypokaliemia) Na retention thus acquires particular significance because of its direct effect on the metabolism of potassium and its close connection with myocardial contraction It has recently been observed that the isolated heart of the rat, in conditions of anoxia, can regain normal conducibility if the Na in the liquid of perfusion is reduced and constant osmotic pressure with glucose is maintained Since an anoxic or excessively stimulated muscle retains sodium and releases potassium, some authors have thought that the favorable effect of an hyposodic diet on cardiac patients may be connected with direct action on the myocardium

In addition it has been established that excess of Na increases the damage caused by potassium deficiency in the heart of rats Conversely, if the sodium intake is restricted the myocardial damage is retarded

We record finally our experiments on cold blooded animals By artificially provoking a state of absolute hypersodiemia in these animals we have seen ecgraphic modifications similar to those considered by other authors to indicate a hypokaliemic state Elsewhere we have tried to give a biophysical interpretation of these modifications based on the theory of electrolytes We do not wish to broach this subject again and we prefere to underline certain features of greater clinical importance In these animals prolongation of the repolarization time caused the final wave of the electrocardiogram to come closer to the succeeding initial wave this was followed by the appearance of a typical state of fibrillation This state was reversible within certain limits both with time and with the introduction of KCl These results present certain problems is it correct to interpret as hypokaliemic those ecgraphic patterns which show the same characteristics as are provoked by the increase of plasmatic amounts of Na?

May we consider that Na retention is not only a factor in the pathogenesis of the edemas but is also responsible for contractile disturbances?

Patients suffering from congestive failure show, if compared with other heart patients a marked tendency to auricolar fibrillation Therefore are we justified in considering that our results are indicative

and that the changes in electrolytic equilibrium provoked by the increased natriemia may be connected with the particular aspects of myocardial disturbance?

Having discussed certain aspects of disturbed electrolytic balance, let us consider the importance of the electrolytic concentrations in myocardial contraction and in the genesis of action potentials

This is a most controversial and fascinating subject which presents many obscure points The purpose of the following pages is entirely practical, we wish to demonstrate the great importance of suitable concentrations of the electrolytes for normal myocardial contraction and for the genesis of action potentials

All authors agree on the great importance of this aspect of our subject

According to *Szent Gyorgyi* and his co-workers, the contractile combination consists of actomyosin, ATP, K, and Mg In this system, the actomyosin represents the substance which in appropriate conditions proceeds to a retraction so sudden that it could be called contraction

Actomyosin is made up of myosin and actin Myosin is a hydrophilous colloidal system of complex structure, formed of an inactive framework to which globular proteins are linked which fundamentally modify its enzymic properties

Particular interest attaches to the behaviour of myosin in the presence of dilute solutions of neutral salts The *isoelectric point* of myosin in aqueous solution free from salts lies at pH 5 4 where it precipitates By varying the reaction of the medium the protein becomes redissolved starting at a pH of 7 or of 4 If 0 025 M of KCl is added to the myosin solution its isoelectric point shifts to neutrality (pH 7) and the protein precipitates The analysis of the myosin precipitate by means of 0 025 M solutions of KCl shows that the protein has only fixed K without a simultaneous fixation of Cl If at this point we increase the concentration of KCl we note first that the myosin dissolves again and second that there is intense subsequent adsorption of the K ions which now occurs in equilibrium with the absorption of the Cl ions

This phenomenon can be expressed by saying that the KCl in suitable concentrations shifts the *isoelectric* point of myosin from pH 5 4 to pH 7 This property is not specific to KCl, which indeed has to be strongly concentrated in order to show it, but is common to NaCl in an equal concentration, and is possessed in lower con-

centrations by $MgCl_2$, and above all, by KCl and $MgCl_2$ combined

In aqueous solutions free from salts the myosin does not fix ATP. This is readily comprehensible in view of the anionic nature of both the substances

If the myosin is dissolved in KCl solutions then the ATP begins to be fixed, but only slightly. The quantity of ATP fixed depends on the quantity of K which has been previously fixed by the myosin In large amounts ATP is fixed in the presence of $MgCl_2$, and in an ever greater quantity if K and Mg^{++} ions are present at the same time

Szent-Gyorgyi thinks that myosin, because of the prevalent dissociation of the COOH groups, possesses a negative charge which is, however, compensated by the fixed Mg ions In their turn the fixed Mg ions initiate the absorption of ATP which restores the negative charge to the combination The myosin-ATP combination is thus characterised by a negative charge which derives directly from the adsorbed ATP. Each time the ATP diminishes there will also be a diminution of the electro-negativity favouring the myosin-actin association which determines the contraction

All this produces a somewhat complicated activity of electric charges and leaves the protein particle with a final negative charge which is finally balanced by the cations – in the first place the K – present in the aqueous environment of the protein particle itself

The ions surrounding the particle and the ions attached to it are in equilibrium Any change in the ionic balance of the medium will cause a corresponding change in the charge of the myosinic particle, and consequently will have repercussions on the forces of attraction and repulsion between actin and myosin

Myosin has two different enzymic activities It can act as an ATP-ase (separating the terminal phosphorated group of ATP) or it can act as a deaminase (separating the amino groups from adenosine) A short note on the ATP-ase activity of myosin will suffice

Though it may seem strange that a contractile protein like myosin can be an enzyme, we must accept this enzymic activity as belonging to myosin Every attempt to separate myosin from its ATP-ase activity and to show that myosin and ATP-ase are two different substances has so far failed

A very interesting fact is that the ATP-ase function of myosin appears in a given phase of activity of the system and ceases immediately after (*Engelhardt* and *Ljubimova*)

In the muscle at rest, myosin is present in a free state, not attached to actin, and in the form of Mg-myosinate which possesses ATP ase activity at pH 9, that is, in a highly alkaline medium far removed from the pH proper to the muscle (6 95–7) At this latter pH Mg myosinate does not, therefore, possess ATP-ase activity When owing to the advent of the wave of excitation, the myosin unites with actin, the actin shifts the optimum pH for the ATP-ase activity of myosin from the alkaline value to that proper to the muscle

Thus it can be concluded that the ATP ase activity of myosin appears when the system is activated

The ATP ase activity of myosin depends on its charges, that is, it depends finally on the ionic concentration In the absence of the salts, myosin has no ATP-ase activity, just as it does not possess it when the saline concentration is in excess Experimentally it is possible to observe that the maximum ATP-ase activity is reached by myosin at a pH of 7 with an ionic concentration (KCl or NaCl) of about 0 16 M

Having thus established in a very schematic manner the principal characteristics of myosin, which interests us as a component of actomyosin, let us see what are the characteristics of the other component, actin

The reactive properties of actin are very complex and an analytical enumeration would not help to clarify the general development of the phenomena

Actin is present in two forms, G-actin or globular actin and F actin or fibrous actin Under the ultramicroscope G-actin shows globular formations When polymerized into F-actin it presents thin, long ribbon like filaments The presence of cations is essential for the polymerization of G actin

The union of the two proteins, myosin and F actin [illegible]
a new substance [illegible]

[illegible]

[illegible] foreseeable It precipitates

with increasing concentrations of KCl, then with further increase of the K concentration it again becomes soluble, similar to the behaviour of myosin If, however, we add ATP besides KCl, slight variations in the saline concentration suffice to carry actomyosin from the state of superprecipitation (which *Szent-Györgyi* calls contraction) to that of complete solubility, this variation occurs in KCl concentrations very near 0 16 M

Above 0 16 M of KCl, actomyosin is completely relaxed, in the presence of ATP it becomes completely contracted below this saline concentration

We are therefore faced by a contractile system formed of actin, myosin, ATP and KCl which can exist in equilibrium in conditions which occur physiologically, since *Szent-Györgyi* calculates precisely 0 16 M as the sum of the K^+ and Na^+ ions present in the muscle Superprecipitation apparently occurs when to the two components of the system there is added a third of any kind

A point which is still a subject of conjecture is the part played by ATP in the passage from the relaxed phase to the contracted phase It is obvious that in the relaxed phase great importance attaches to the reciprocal repulsion of the two proteins, both being electronegative

Myosin is less electronegative than actin, hence a subsequent decrease of its electronegative character would annul the electrostatic repulsion and would lead the two proteins to unite This is what occurs when we precipitate actomyosin with KCl But this is not the condition attained with superprecipitation because in precipitation by KCl actomyosin still contains 95 per cent of water, while in the "contraction" from KCl + ATP it contains only 50 per cent It follows that ATP must intensify the intimate depolarization of the charges, determining a greater discharge of the potentials of the two proteins, and cause the colloid to lose its hydrophilia

This uncertainty about the part played by ATP in contraction is closely connected with another question, whether the energy of the P-O-P link is used by the contractile mechanism for contraction or for relaxation This is a query which can be avoided by regarding the cessation of energy which follows a contraction as preceding the following contraction and so on In other words, it can be admitted that the energy of the P O-P link may be liberated in one phase and utilised in the following phase

However, we must not conceive the role of the energy bond of ATP to be such that its presence signifies contraction and its liberation signifies relaxation.

In this system formed of actin-myosin, ATP and K^+ and Mg^{++} ions, two possibilities occur, 1. if the surface electric charges which *cause the two proteins* to repel each other exceed a given level, the two proteins coexist separately as actin- and myosin-ATP which in this phase does not possess ATP-ase activity, 2. if the repulsion of the charges falls below a certain critical value, a single combination, actomyosin-ATP is formed, wherein those reactions which lead to contraction would be determined *The degree of repulsion and attraction of the particles, which finally governs the possibility of being able to react, is determined by the ionic surroundings in so delicate a manner that differences of 0 02 M of KCl are sufficient to produce a change from a state of rest to one of contraction*

Let us now follow the various phases of the contractile cycle as conceived by *Szent-Györgyi*

In the state of rest the muscle would not contain actomyosin but actin and myosin separately, that is, actomyosin in the dissociated state. The reason for this dissociation is the fact that the particles of actin and myosin are too distant from one another to react chemically The distance is one of a few Angstrom units but it must be regarded as sufficient to establish a state of equilibrium in the play of the attraction and repulsion forces which are produced by electric charges present in the ionic condition of the medium In this state of rest [illegible] all present and ready for [illegible] the balanced ionic equi[illegible]

The wave of excitation passing along the membrane [illegible] [illegible] substances actin [illegible] and [illegible] charges of the order of those determined by a difference in concentration of 0 02 M of KCl [illegible] too that the [illegible] librium [illegible] myosin-[illegible] be again dissociated into its three components

In the excitation phase the conditions permitting the constituents of the actomyosin ATP combination to react mutually are established There the process of the maximum depolarization of the respective charges is initiated This shows as intense dehydration We pass from the relaxed phase of the contractile combination, characterised by a high and unstable thermodynamic potential, to a contracted phase poor in internal energy The difference in the "form" of the actin ovoids, which decrease their larger diameter on transforming into globular actin, expresses the adaptation of the fibre which is thus capable of accomplishing work

Szent Gyorgyi thinks that the premises for relaxation are seen in the dephosphorilation of ATP into ADP Given that ADP is not capable of initiating the contraction of actomyosin, it is probable that it also has no capacity for maintaining the contracted state

Conditions which could lead to relaxation are therefore established at *the moment of contraction*, *owing to the sole fact of the* degradation of ATP

Szent Gyorgyi does not think it is necessary to account for an active re extension of the fibre, but *that it is sufficient to be content* that the fibre does resist being extended again by its antagonists It is doubtful whether the degradation of ATP to ADP is sufficient to attain the relaxed state

What happens in vitro leads to the idea that, as with the re solution of the superprecipitate of actomyosin the presence of ATP is necessary, so also its presence is required for muscular relaxation In this case, it is from the reservoir system of phosphocreatine that the phosphorated group would be acquired to reintegrate ATP

Summarising the scheme which *Szent Gyorgyi* offers for his theory

Rest actin + myosin – ATP!, in which the exclamation mark indicates the presence *of the energy bond of ATP not yet involved* in the reaction

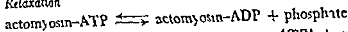
Excitation actomyosin – ATP!, in which the distance between the individual members of the combination is diminished and inter reaction becomes possible

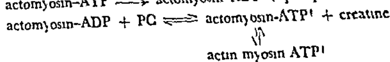
Contraction actomyosin – ATP, in which the combination is in its contracted form

The absence of the exclamation mark in this third phase obviously does not signify that ATP has lost its energy bond (an ATP ase action will appear only with contracted actomyosin) but merely

that ATP, in some not well clarified way, has taken part in this reaction

Relaxation


actomyosin–ATP ⇄ actomyosin–ADP + phosphate


actomyosin–ADP + PC ⇌ actomyosin–ATP[1] + creatine

⇅

actin myosin ATP[1]

We have stated the theoretical concept that muscular work is accomplished by reason of the energy of ATP

This interpretation regards these metabolic exchanges from a special angle If the general purpose of glycogen metabolism is the production of energy, it is a specific requirement of the muscular machine that this energy be contained within the particular energy bonds of a specific substance, ATP

Recently important researches have been carried out which oppose the *Szent Gyorgyi* muscular contraction theory It is to be noted how *Fleckenstein* et al in recent chromatographic experiments have followed the degradation of ATP to ADP and to adenylic acid In a frog rectum muscle KCl contraction the authors observed no degradation of ATP, this is a result which would lead to the conclusion that in these experimental conditions the ATP remains outside the reactions which bring about contraction and relaxation

In the preceding chapter we have seen that the muscular contractile system of *Szent Gyorgyi* is constituted of actin, myosin ATP, K, Mg We have noted that the contractility of actomyosin depends on the surrounding concentration of monovalent cations, so that variations of this concentration within very restricted limits determine contraction and relaxation of the system

Half a century ago, *Overton* laid the foundations of a new and interesting theory of muscular contraction with his classic research on the behaviour of muscle fibres with varying concentrations of Na^+ and K^+

In this theory there is a systematic explanation not only of the phenomena inherent in muscular and cardiac movement but also of many aspects of the function of nerve conduction It has been supported by sound experimental contributions from German authors as regards the contraction of the skeletal muscle, from Italian authors as regards myocardial contraction, and from Anglo-American

authors as regards the phenomena of excitation and *nerve conduction*

The theory of the "primary osmodynamic accumulator of energy" (*Fleckenstein*) is, in fact, founded on the asymmetrical distribution of the Na and K ions on either side of the membranes delimiting the myofibres and the nerve fibres Very small extracellular amounts of potassium are confronted by large intracellular amounts of potassium, and large extracellular amounts of sodium are confronted by very small intracellular amounts of sodium The theory considers, moreover, the cationic exchanges (of Na and of K) in the successive phases of muscular contraction and relaxation

Consideration will be given to K and Na distribution in the cells and in the interstitial liquids From the asymmetrical distribution of K and Na in the organism as regards cellular membranes we will obtain the idea of a "potassium gradient and sodium gradient of the membrane" This concept is fundamental for understanding the genesis of the electrocardiogram as well as that of varied clinical occurrences

The electrolytic gradient is not the passive resultant of autonomous variations which take place on one or other side of the membrane, its amount cannot be evaluated by difference What is in *question is a constant which the organism tends to maintain with* continous changes, impoverishing the intracellular stock if the extracellular stock has suffered losses, and vice versa Its amount can be stated only by a ratio, and there is a basic slowness with which proportional changes aiming at keeping the gradient constant are produced on one side of the membrane corresponding to changes on the other side

According to *Klinke* the blood serum contains from 280 to 350 mg per cent Na, and the lymph, from 242 to 323 mg per cent *Bircher* and *Rothlin* give values of 359 mg per cent of Na^+ for blood serum Putting the figure of 326 mg as the mean Na concentration in the plasma, we have a sodium content equal to 142 mEq per litre, according to the simple calculation

3 260 mg per litre 23 (atomic weight of Na) = 142 mEq

Of these 142 mEq of Na^+ contained in a litre, 100 ions become bound to as many ions of Cl, 27 combine with the HCO_3 anions, and the remaining 15 in part to the anions of SO_4, H_2PO_4 or with organic acids or *with the proteins*

All authors agree that the extracellular Na is in a state of complete ionisation Na is never found (*Mach* states this definitely) in the forms of insoluble combinations which can constitute reserve deposits, as, for instance is the case with Ca salts The Na of the bone tissue has a strictly local and well-defined function, and is completely foreign to the metabolism of the Na dissolved as NaCl or as Na HCO_3 *(Peters)* This does not mean that the Na ions are all equally mobile, and that their distribution is homogeneous throughout the extracellular fluid

According to the experiments of *Mond* and *Netter*, at the surface of the muscle fibres there occurs a true condensation of Na ions which would be drawn by a force of attraction to the membrane The ions of this perifibrillar sodium envelope would not enter into combination with the Cl anion Measurements by *Mond* and *Netter* indeed, have established that the Na is in excess as compared with what it would be legitimate to expect from the quantities of Cl found

Assuming, as we have done, the amount of Na to be equal to 142 mEq/l, and given that the equivalent cations total 155, it follows that in the extracellular fluid the other cations (K, Ca, Mg) are represented by a total of only 13 mEq/l, and therefore that the Na ions constitute 96 6 per cent of the plasma cations K, Ca and Mg are distributed as follows K 5 mEq, Ca 5, and Mg 3

The concentration of K in the extracellular fluids is therefore 28 4 times less than that of Na

All authors agree that plasma K is completely diffusible

We can summarise the situation of the monovalent cations in the extracellular body fluids thus

1 the Na ions form 96 6 per cent of the total extracellular cationic concentration,
2 the K ions are present in the extracellular fluids in a concentration about 28 times less than the concentration of the Na ions

According to *Klinke* and *Neubner* 100 g of skeletal muscle contains 254 to 398 mg K and 100 g heart contains 264 mg *Bircher* and *Rothlin* give the K content of muscle as 378 8 m[illegible]
the heart [illegible]

[illegible]

[illegible] that the concentration of K ions is placed by *Leeti* and *Gandino* at about 115 mEq, and by *Gamble* at about 150 mEq in each litre of cellular water, we obtain still larger percentage values

However, in the discordant data reported by various authors, there is still a definite gradation between the K content in the striated muscles, the heart, and the smooth muscles, the maximum concentration having been found in the striated muscles and the minimum in the smooth muscles

In frog striated muscle *Ernst* and *Scheffer*, *Katz*, *Urano*, *Fenn*, *Meigs* and *Ryan*, and *Dubuisson* found the K content to be around 300 mg per cent In man, the figure was slightly higher, about 300–400 mg per cent (*Katz*, *Harrison*, *Pilcher* and *Ewing*) and definitely 400 mg per cent (*Leulier* and *Pomme*) In the dog, the values were between 200 and 400 mg per cent (*Houssay* and *Marenzi*, *Cahn*) The K content of the heart was found to be less by *Kochmann*, *Zeehuisen*, *Leullier*, *Velluz* and *Griffon* *Calhoun*, *Cullen*, *Clark* and *Harrison*, and *Wilkins* all draw attention to very interesting differences between the two ventricles, the left having a higher K content *Constantino* and *Wilkins* concur in finding smooth muscle has a lower concentration of K (100 mg per cent) than either striated or heart muscle

The K content of nerve tissue is higher *Page* has given figures of 350–450 mg per cent, and values around 400 mg per cent were found in nerve by *Geraud* This was confirmed by *Cowan* who found a concentration 13 times greater than that in plasma, and also by *Fenn*, *Schmitt* and *Bear*

Leulier, *Bernard* and *Richard* noticed that in muscles degenerated by denervation a great decrease of K occurs, and *Cicardo* and *Gurevich* stated that this amounted to about 28 per cent (fresh tissue) The authors consider this decrease is related to an increase of cellular permeability This is confirmed by the experiments of *Noonan*, *Fenn* and *Haege*, and *Lyman*, who have shown that the injection of radio active K into a denervated muscle provokes an increase of K up to 5 times the normal

Closely connected with the problem of quantitative evaluation of potassium in the tissues is the problem of qualitative evaluation, that is, the problem of whether the K present in the tissues is in the diffusible state, and if so, in what percentage

There is disagreement of opinions on this question At the present time most authors believe that about four-fifth of the total muscular potassium is partially combined with the colloids

The query whether nondiffusible K exists or not has been tackled with the technique of radioactive isotopes, and it was found

that tissue K is only partly replaceable by K^{42} (*Hevesy, Hahn* and *Jacobsen, Bocks*) These experiments are to be interpreted as showing the existence of K in the combined nondiffusible state

The experiments made by *Lenzi* and *Gaudino*, and by *Moore* are relevant and can be summarised as follows On injecting heavy water, equilibrium between the extracellular region and the cellular region is reached in not more than two hours, but it is 15 hours before equilibrium is reached between intracellular K and the K of the interstitial fluid when labeled K is injected

Having dealt at length with the value and state of intracellular K, what relates to intracellular Na cannot be summarised by quoting the definite statement by *Boulanger* " There is an essential difference between tissue sodium and potassium Na is extracellular, K is intracellular " In fact, *Gamble* wrote concerning the Na and Cl ions, " in spite of some slight reservation over sodium, the extracellular position of these two ions can be considered as being well established " Besides this prudent reservation of *Gamble's* it is necessary to note that *Peters*, who previously assigned an exclusively extracellular position to Na, seems to review this opinion slightly in his recent publications, weakening its absolute character

Darrow and *Pratt* are the authors who definitely place Na among the intracellular electrolytes and give its concentration at about 7 mEq per kilo of muscle, that is, according to their calculations, \10 mEq/l

The possibility of Na taking the place of the K removed from the cells [illegible]
decrease [illegible]
of Na and [illegible] experiments showed that muscles placed in *Ringer's* solution free from K can appropriate Na

Crimson and *Furman* noted that in cases of trauma, burns, etc the Na can pass from the extracellular fluids to the cells, while *Conway* and *Hingerty* observed that Na enters the muscle cells of rats kept on a diet without K and that, once it has entered, it comes out more slowly than the K re-enters As regards experiments dealing with the entry of Na into the muscle fibres during contraction, we refer to a paragraph below

We can summarise the situation of the monovalent cations within the muscle fibre as follows

1 the potassium is contained in strong concentration within the muscle fibres, with maximum values of about 400 mg

per cent in the striated muscle fibres, of 250 mg per cent *in the myocardial* fibres, and of *100* mg per cent in the smooth muscle fibres,

2 it is obvious that the maximum part of the intracellular potassium is in the form of osmotically inactive organo potassium compounds,

3 the sodium ions contained within the cardiac muscle fibres do not in normal conditions exceed one twentieth of the total quantity of potassium ions

The asymmetrical partition of the Na and K cations on the two sides of the membrane leads to the expectation that two concentration gradients will occur,

a) an intra-extracellular potassium gradient for the strong concentrations of K within the muscle fibre and the weak concentrations of K outside the fibre,

b) *an extra-intracellular sodium gradient for the strong* Na concentrations outside the muscle fibre and the weak concentrations within the fibre

The conservation *of these gradients within physiological limits* is an indispensable condition for normal muscular contraction

The following pages will discuss the reasons why it is necessary to have a definite ratio between the large available quantity of intracellular K and extracellular Na and the small available quantity of extracellular K and intracellular Na in order that muscular work may be performed normally

Experiments by various authors show continuous vigilance on the part of the body in order that the potassium gradient be preserved All the causes which reduce the K in the extracellular fluids make K pass out of the cells and vice versa, that is, the movements of the two concentrations are concordant *(Darrow* and *Miller, Heppel)*

In another work we have summarized the contributions which document the movement of potassium out of, and the movement of sodium into, the muscle fibre during contraction and which may be summarized under the following headings

1 Muscular contraction is accompanied by the exit of potassium from the myofibrillar elements

2 The exit of potassium occurs parallel with an entry of sodium

3 These two phenomena have been confirmed and defined quantitatively by means of the direct technique of the isotopes of Na and K

4 The diminution of intracellular amounts of potassium represent a constant finding in muscles incapable of efficent function

5 Digitalis drugs administered in toxic doses can impoverish the myocardium potassium

On the other hand experiments with solutions of K salts had resulted in the observation that the K ion has the property of determining muscular contraction

These experiments showed that

1 the K ion can determine a muscular contraction resistant to any antagonistic drug,

2 the K ion determines a maximum muscular contraction which cannot be exaggerated by other substances or by other contractile stimulants including electric current

Fleckenstein and *Hertel* in 1948 set themselves the task of elucidating what part of the muscular contraction due to K^+ belongs to this ion and what part depends on the removal of the Na^+ cation which was necessarily effected in the perfusion fluid in order to maintain the iso-osmosis of the system

Using the rectus muscle of the frog, they studied the length of the muscle in increasing concentrations of K^+ and decreasing concentrations of Na^+ Shortening was found to increase progressively with the increase of the K^+ concentration and with the decrease of the Na^+ concentration Return to an environment rich in Na^+ produced a rapid relengthening of the muscle preparation There was thus a quantitative demonstration that

1 the mechanical functional state of the muscle fibre depends very closely on the sum of the extracellular cations,

2 the working capacity of the preparation is lost with the progressive levelling of the intra-extracellular concentrations of the cations

The shortening of a muscle placed in a solution free from Na^+ is reversible, and the muscle relengthens rapidly where placed in a solution containing Na^+, at the same time acquiring again the lost excitability

Fleckenstein and *Hertel* have established the existence of close relations between muscular contraction from an increase of extracellular K^+ and muscular contraction from subtraction of Na^+ A muscle which has undergone a contraction x through subtraction of Na^+ undergoes, when placed in a solution of KCl, a shortening y This shortening is

less pronounced than the maximum shortening obtainable with K^+, but it is such that x + y attains the maximum value itself

The potassium contraction is therefore, complementary to the low sodium contraction, and the contractile effect of the K^+ ions occurs only when there is still some Na^+ removable from the surface of the muscle fibres

Considering the question from a mathematical point of view, *Fleckenstein* demonstrated that there can be justification for holding that the energy of contraction is not obtained from the enzymatic splitting of a chemical system, but that on the contrary it is liberated from an exchange of diffusion between K^+ and Na^+

A complicated calculation made by *Schaefer* and *Wolf* has shown that the osmotic energy liberated by the K/Na exchanges in 1 g of frog muscle furnishes a quantity of energy three times that which can be liberated by the complete breakdown of the adenosine triphosphoric acid contained in it

According to *Fleckenstein*, the stages of glycogen metabolism in the muscle have the task of recharging this primary osmodynamic battery They would be employed in shifting anew the cations in the direction of the slope of their gradient

Somogyi and *Verzár* calculated that for 1 mg of K^+ which leaves the muscle fibre, there is a liberation of energy equal to 4000 gcm (figure given by *Verzár*), this is the energy necessary to determine the fixation of 1 mg of K^+ in the muscle cells

Starting from personal experiments, *Fleckenstein* has calculated the energy necessary for introducing 1 mg of K^+ into the muscle fibres to be 6700 gcm and also that the osmotic energy liberated in the muscular system during contraction is able to meet fully the cost of the mechanical work of the muscle

Interesting contributions to this problem have been made by *Hodgkin* and *Huxley* who experimented on the nerves of *Carcinus moenas* with the help of the isotopes of Na and K These authors have calculated that 1 g of nerve is capable of producing in 1 second osmotic work which, expressed as mechanical work, would be sufficient to raise a weight of 1 g to a height of 0 5 m each second

To the experimental data of *Keynes* and *Lewis*, made with isotopes of Na and K on the giant nerve fibres of cuttle-fish, *Fleckenstein* has applied a reversible isothermic equation He calculated that the work needed for the reabsorption of 1 g of K^+ into the fibre corresponds to 144 5 calories and the work in expelling the Na^+

from the fibre corresponds to 90 27 calories, further, that the consumption of O_2 by the nerve subjected to this work is quite 6 times the consumption when at rest, an efficiency of 25 per cent being assumed, with a lower efficiency, the amount of O_2 would be still greater

The high energy values shown by these calculations agree with the idea that the main function of the oxidative exchange in the muscle and nerve fibres is that of restoring the accumulation of intracellular K^+, that is to reconstitute powerful gradients of K^+ and Na^+

The energy of the system was found to depend logarithmically on the ratio of the intra extracellular concentrations of K^+ and Na^+ according to the following formula

$$E = RT^\circ \left(\ln \frac{K^+}{K_e^+} + \ln \frac{Na_e^+}{Na^+} \right)$$

The experimental curve expressing the real amount of the successive muscle shortenings very closely approximates to the curve of [illegible]
the prep [illegible]
due to K [illegible] but increases its period of latency

An important point in order to be in a position to proceed to an accurate evaluation of the electrocardiographic changes which are considered typical of hyper or hypokaliemia is the following we must establish the relationship between the electrolytic balance and the appearance of bioelectric phenomena in the muscular fibre

Kuffler and *Biedermann* noted that muscle fibres in surroundings rich in K^+ contracted in parallel to the discharge of their potential of rest A general decrease of the muscle and nerve potentials proportional to the *increase* of the K^+ content [illegible]

[illegible] lateans is in linear relation with the logarithm of the *extracellular* concentration of K except for very low concentrations

Goffard and *Perry* recently made interesting investigations with 42 K on striped muscle to elucidate *the mode* of increase of the maximum contraction which follows treatment with small doses of adrenalin and noradrenalin They have been able to show that

13 Hegglin Fortschr. d. der Kardiologie

less pronounced than the maximum shortening obtainable with K^+, but it is such that $x + y$ attains the maximum value itself

The potassium contraction is therefore, complementary to the low sodium contraction, and the contractile effect of the K^+ ions occurs only when there is still some Na^+ *removable from the surface* of the muscle fibres

Considering the question from a mathematical point of view, *Fleckenstein* demonstrated that there can be justification for holding that the energy of contraction is not obtained from the enzymatic splitting of a chemical system, but that on the contrary it is liberated from an exchange of diffusion between K^+ and Na^+

A complicated calculation made by *Schaefer* and *Wolf* has shown that the osmotic energy liberated by the K/Na exchanges in 1 g of frog muscle furnishes a quantity of energy three times that which can be liberated by the complete breakdown of the adenosinetriphosphoric acid contained in it

According to *Fleckenstein*, the stages of glycogen metabolism in the muscle have the task of recharging this primary osmodynamic battery They would be employed *in shifting anew the cations* in the direction of the slope of their gradient

Somogyi and *Verzar* calculated that for 1 mg of K^+ which leaves the muscle fibre, there is a liberation of energy equal to 4000 gcm (figure given by *Verzár*), this is the energy necessary to determine the fixation of 1 mg of K^+ in the muscle cells

Starting from personal experiments, *Fleckenstein* has calculated the energy necessary for introducing 1 mg of K^+ into the muscle fibres to be 6700 gcm and also that the osmotic energy liberated in the muscular system during contraction is able to meet fully the cost of the mechanical work of the muscle

Interesting contributions to this problem have been made by *Hodgkin* and *Huxley* who experimented on the nerves of *Carcinus moenas* with the help of the isotopes of Na and K These authors have calculated that 1 g of nerve is capable of producing in 1 second osmotic work which, expressed as mechanical work, would be sufficient to raise a weight of 1 g to a height of 0 5 m each second

To the experimental data of *Keynes* and *Lewis*, made with isotopes of Na and K *on the giant nerve fibres of cuttle-fish*, *Fleckenstein* has applied a reversible isothermic equation He calculated that the work needed for the reabsorption of 1 g of K^+ into the fibre corresponds to 144 5 calories and the work in expelling the Na^+

rom the fibre corresponds to 90 27 calories, further, that the con umption of O_2 by the nerve subjected to this work is quite 6 times the consumption when at rest, an efficiency of 25 per cent being assumed with a lower efficiency, the amount of O_2 would be still greater

The high energy values shown by these calculations agree with the idea that the main function of the oxidative exchange in the muscle and nerve fibres is that of restoring the accumulation of intracellular K^+, that is to reconstitute powerful gradients of K^+ and Na^+

The energy of the system was found to depend logarithmically on the ratio of the intra extracellular concentrations of K^+ and Na^+ according to the following formula

$$E = RT^{\circ} \left(\ln \frac{K_i^+}{K_e^+} + \ln \frac{Na_e^+}{Na_i^+} \right)$$

The experimental curve expressing the real amount of the successive mu cle shortenings very closely approximates to the curve of the above equation provided the Ca^{++} is eliminated from the preparation This ion does not inhibit the muscular contraction due to K^+ but increases its period of latency

An important point in order to be in a position to proceed to an accurate evaluation of the electrocardiographic changes which are considered typical of hyper or hypokaliemia is the following we must establish the relationship between the electrolytic balance and the appearance of bioelectric phenomena in the muscular fibre

Kuffler and *Biedermann* noted that muscle fibres in surroundings rich in K^+ contracted in parallel to the discharge of their *potential of rest* A general decrease of the muscle and nerve potentials *proportional to the increase of the K^+ content of the* perfusion liquid was observed by *Graham* and *Baril*, *Hodgkin*, *Walker* and *Katz*

In this connection *Shanes* and *Hopkins* state that the depolarisation by K^+ *of the* nerve of crustaceans is in linear relation with the logarithm *of the extracellular* concentration of K except for very low *concentrations*

Gofford and *Perry* recently made interesting investigations with 42 K on striped *muscle* to elucidate the mode of increase of the maximum contraction which follows treatment with small doses of adrenalin and noradrenalin They have been able to show that

the increase of the "normal maximum twitch tension" runs parallel to an increase of the potential of rest, and to a diminution of the concentration of 42 K in the perfusate of the muscle, almost as if it were necessary to maintain the high intracellular levels of K

In other recent experiments, *Goffart* has been able to establish that the adrenalin potentiation of the muscular contraction is closely dependent on the intra-extracellular ionic equilibrium, an excess of K in the extracellular medium decreases and suppresses adrenalin potency of the maximal contraction and the same effect follows with a loss of the intracellular potassium content (this phenomenon is reversible)

These experiments confirm (also with direct determination by means of radio-isotopes of K)

1 the importance of the activity of the cationic gradients,
2 the parallelism between mechanical phenomena and differences in potential of rest

Fleckenstein affirms that the formula given on page 177 expresses, besides the capacity of muscular mechanical work, also the height of the membrane potentials in agreement with *Bernstein*

He has demonstrated that the differences in cationic concentration are transformed into electrical potentials with the same logarithmic relation to the mechanical work

The capacity of the cationic gradients for determining electrical work rests on the muscular membrane's fundamental property of permitting a different speed of migration of the ions through its "pores" *Putting the speed of diffusion of* K^+ equal to 1, according to *Michaelis* and *Fujita* the speed of migration of the cations of the first group is the following –

Li^+ 0 0048, Na^+ 0 145, K^+ 1, Rb^+ 2 8 The strongly hydrated ions such as those of Li^+ and Na^+ pass through the membranes with more difficulty, those which are very mobile, because they have a scanty water envelope, do so more rapidly

In the case of muscular contraction, the K^+ ions come out more quickly than the Na^+ ions enter, this is sufficient because there may be the possibility of electrical work

Applying the formula of *Nernst* for the diffusion potentials

$$P = \frac{U^K - V^{Na}}{U^K + V^{Na}} \quad 0\,0001983\ T^\circ \log \frac{C}{C^1} \quad \text{volt}$$

U and V being the speeds of exchange of the K^+ and Na^+ cations respectively, T° the absolute temperature and $\frac{C}{C'}$ the ratio of the intra extra concentrations If the membrane reduces the speed of diffusion of Na^+ to a minimum while remaining permeable to K^+, we shall have for a temperature of 37°

$$P = \frac{1-0}{1+0} \quad 0.0001983 \quad 310°, \log 20 = 0.08 \text{ volt}$$

If the membrane does not at all influence the speed of diffusion of the Na^+ (which in such a case would be equal to its speed of diffusion in water relatively to K^+, that is, 0.65) we shall have

$$P = \frac{1-0.65}{1+0.65} \quad 0.0001983 \quad 310° \log 20 = 0.017 \text{ volt}$$

This shows the great importance

1 of the ratio of concentration (cationic gradient),
2 of the different permeability of the membrane to the two alkaline cations

It further results from this equation that an increase in permeability of the membrane, as occurs during excitation, will cause a drop in the potential at the point of stimulation, as had been stated by *Hoeber* and by *Ebbecke* and as has been fully confirmed in numerous experimental investigations

We must therefore consider that the energy for the differences in potential of action is situated in the double electrical layers of the membrane at rest Excitement determines discharge by means of breakdown' which permits the entrance of the Na ions

Fleckenstein makes an accurate calculation of the electrical work of the muscular membranes based on the amounts of K^+ coming out and of Na^+ going in, and finds a value of 3778 gcm, a value very close to and therefore agreeing with, the figure of *Verzar* (4000 gcm)

According to the theory now stated, the possibility of utilising the energy contained in the selective accumulation of K and Na on the one and other side of the cellular membrane, must be regarded as fundamental for the function of muscular contraction The charge of the system is maintained at the expense of the restorative metabolism

Szent-Gyorgyi regards dehydration as an essential element in the contraction of actomyosin. The actomyosin-ATP combination loses more than 50 per cent of the water it has absorbed and thus goes into contraction.

The theory of the electrolytes also emphasises that dehydration of the fibres causes them to shorten. According to this theory, the fundamental condition which maintains the extended state of the muscular fibre (maximum aptitude for work) is represented by the saturation of the external boundary layers of the membrane with strongly hydrated Na ions. In the state of rest these layers become strongly hydrated through the saturation with Na^+ ions. Considering the strong electrical fields which infiltrate the membrane at rest, one must think of a rigid alignment of dipoles. This will also solidify the membrane from the static point of view.

The substitution of Na^+ by K^+ during excitation will enormously reduce the water deposited on the external face of the membrane in view of the scanty hydration of the K^+ ions. The rigid alignment of the dipoles will be eliminated and the distended threads of myosin will thus have the means to shorten themselves.

During the restoration phase, the K^+ re-enters the muscle fibres and the Na^+ reacquires its peri-fibrilar situation. There will be a renewal of the tension exercised by the Na-water combination around the threads of actomyosin which thus resume in extension the working capacity which they had lost during contraction.

We propose to demonstrate in this article that the myocardial contraction and the appearance of action-potentials are functions for which the normality of the electrolytic field is of fundamental importance.

For the normality of these functions we cannot consider as the only determining factor a single electrolyte, that is to say, the normality of its blood concentration, but we must bear in mind those physiological disturbances of balance which exist between the various cations and in particular between K and Na.

This is the reason why we find ourselves in doubt in the face of those orientations which exactly deduct the K serum concentrations from the pattern of the electrocardiographic records.

We give below a summary of the results of some of our findings.

We have shown in the preceding pages that in diabetic coma, situations can arise, *in which both the cellular and plasmatic potassium*, are extremely but proportionally reduced, this situation allows

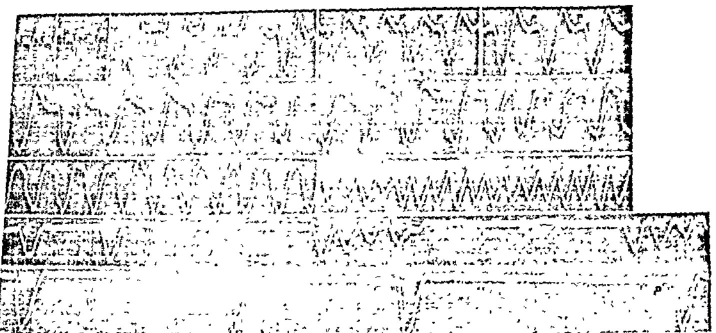


Fig. 4. Electrocardiographic modifications which immediately followed the intravenous injection of less than 20 cm³ of a 5% solution of KCl (about 13 mEq) in a patient with diabetic coma. *Before treatment serum potassium was 2.5 mEq/l; sodium 120 mEq/l.* The modifications are followed in V 2 lead. After brief crises of tachicardia and ventricular fibrillation, a typical electrocardiogram of high blood potassium rapidly appeared. In spite of the initial low level of potassium in the blood the introduction of a small intravenous dose of K caused a sudden flattening of the potassium gradient. Compare with modifications obtained experimentally in the tortoise with rapid and massive poisoning of KCl – Fig. 5.

Szent-Gyorgyi regards dehydration as an essential element in the contraction of actomyosin The actomyosin-ATP combination loses more than 50 per cent of the water it has absorbed and thus goes *into contraction*

The theory of the electrolytes also emphasises that dehydration of the fibres causes them to shorten According to this theory, the fundamental condition which maintains the extended state of the muscular fibre (maximum aptitude for work) is represented by the saturation of the external boundary layers of the membrane with strongly hydrated Na ions In the state of rest these layers become strongly hydrated through the saturation with Na^+ ions Considering the strong electrical fields which infiltrate the membrane at rest, one must think of a rigid alignment of dipoles This will also solidify the membrane from the static point of view

The substitution of Na^+ by K^+ during excitation will enormously reduce the water deposited on the external face of the membrane in view of the scanty hydration of the K^+ ions The rigid alignment of the dipoles will be eliminated and the distended threads of myosin will thus have the means to shorten themselves

During the restoration phase, the K^+ re-enters the muscle fibres and the Na^+ reacquires its peri-fibrilar situation There will be a renewal of the tension exercised by the Na-water combination around the threads of actomyosin which thus resume in extension the working capacity *which they had lost during contraction*

We propose to demonstrate in this article that the myocardial contraction and the appearance of action-potentials are functions for which the normality of the electrolytic field is of fundamental importance

For the normality of these functions we cannot consider as the only determining factor a single electrolyte, that is to say, the normality of its blood concentration, but we must bear in mind those physiological disturbances of balance which exist between the various cations and in particular between K and Na

This is the reason why we find ourselves in doubt in the face of those orientations which exactly deduct the K serum concentrations from the pattern of the electrocardiographic records

We give below a summary of the results of some of our findings

We have shown in the preceding pages that in diabetic coma, situations can arise, in which both the cellular and plasmatic potassium, are extremely but proportionally reduced, this situation *allows*

below the normal we can observe the appearance of important ecgraphic modifications which are very like those which are considered typical of hyperkaliemia (fig 1)

We report a second case which is significant for the mutual relations between plasmatic potassium and sodium In cases of anurie characteristic conditions may be determined by Na retention while the blood potassium remains within the normal limits This condition coincides with the electrocardiogram recorded (fig 2) from an anuric patient with a potassiemia of 5 8 mEq/l and with a natriemia of 172 mEq/l

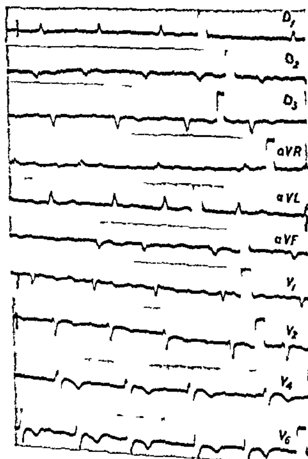
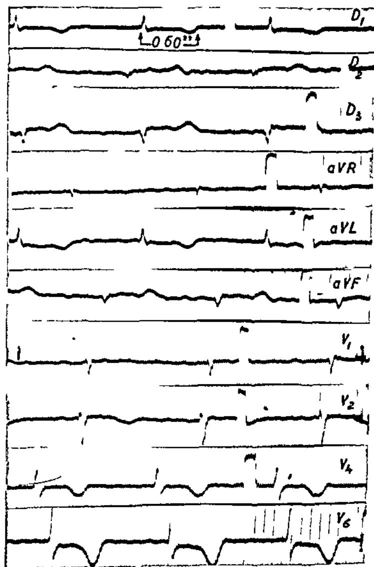


Fig 2

a normal contractile function and does not determine any modification in the electrocardiogram.

It is therefore a case of hypokaliemia which does not register on the electrocardiogram.

If in these conditions we administer small quantities of K, these in themselves are not sufficient to cause the kaliemia to return to normal, but may be sufficient to disturb a balance which had been maintained and which thus is broken. With a kaliemia which is



... myocardial ischemia ... ogen 0 92, The QT/RR ratio

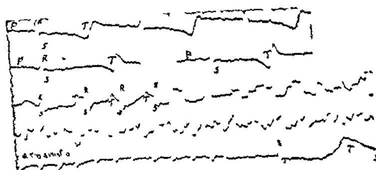


Fig 5 Electrocardiographic modifications in the ...

... record after 30 minutes

recorded in our diabetic patient, but in the latter the potassiemia, even after the administration of K, was below normal

In conclusion we may assume that

1 The importance of the electrolytes in the contractile function and in the increase of action potentials is fundamental
2 The normal contraction and the normal appearance of the bio electrical phenomena require that the same relations be maintained between the concentrations of the various electrolytes, especially K and Na
3 The organism strongly defends these relations which we have called cationic gradients
4 The normality of the gradients may also be maintained under conditions of depletion and retention *In these cases no elec-* ... correspond to low *or*

5 ... permit us to look at a condition of disturbed balance because of a prevalence of extracellular K Such patterns may be found also in the case of a low kaliemia after administration of light doses of K Such a possibility has been reported
6 Other pictures permit us to look at a condition of disturbed balance for an increase of extracellular Na It does not seem right to give the responsibility *for such* modifications to a condition of hypokaliemia, seeing that the disturbance of

The electrocardiographic pattern is similar to those which we have recorded in cold-blooded animals after the administration of Na

We consider the prevalence of the Na concentration over that of K to be responsible for these changes Na being the only electrolyte changed and above normal, it is not possible to admit hypokaliemia

In this patient we observed that after re-established diuresis (fig 3) the sodiemia returned to normal, while the potassiemia fell from 5 8 to 5 1 mEq/l

In this we see further proof that the responsibility lay with the lack of balance of which high sodiemia was the principle cause

These conclusions are based on what we have noted in a systematic study of cold-blooded animals

In fig 4 is shown a typical case of disturbance of electrolytic balance due to increase in the sodiemia artificially induced We have noticed a progressive lengthening of the electric sistole QT

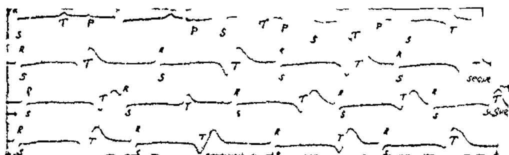


Fig 4 Electrocardiographic modifications in the tortoise after intravenous injection of 5 mEq of NaCl The QRS time diminishes from 0 12 to 0 11 The ST/T time increases significantly from 0 76 to 1 33 the ratio QT/RR being taken into account The ST interval is strictly isoelectric The QT time (electrical diastole) has almost disappeared

while QRS was not lengthened And this aspect is to be considered in connection with what has already been observed in our anuric patient, with a high sodiemia We also noticed, how in animals placed under such experimental conditions, we had a progressive reduction of the diastolic time and how this pattern, as in the re-

after an intravenous injection of KCl In this case the electrocardiographic modifications are to be considered in connection with those

References

Bernstein J Unters aus dem Physiol Inst Halle *1*, 1888

Bircher R und *E Rothlin* Arztl Wschr 3 3, 1947.

Boulanger, P La Na et le K dans l'organisme animal Exposés ann de Bioch Med VI série, 1946

Brown G L J Amer med Ass 124, 9, 1944, *124*, 545, 1949

Cahn T C R Soc Biol, Paris *113*, 39 1933

Calhoun, I A, *G E Cullen*, *G Clarke* and *T R Harrison* J clin Invest *9*, 333, 1930

Cannon P R, et al Metabolism 1-1-1952 a, *1*, 49, 1952, *2*, 297, 1953

Cicardo, I H Rev Soc argent Biol *14*, 370, 1938, *15*, 318, 1939, *17*, 81, 1941 a, *17* 404, 1941 b, *17*, 404, 1941 c

Id Importancia biologica del potassio El Ateneo, Buenos Aires 1947

Cicardo I H, and *A Guretich* Rev Soc argent Biol *18*, 308, 1942

Constantino, A Biochem Z *37*, 52, 1911

Conway E J, and *D Hingerty* Biochem J 42, 372, 1948

Cowan, S L Proc roy Soc Biol *115*, 216 1934

Crismon, C, and *P Furman* Science *104*, 408, 1946

Darrow, D C, and *H C Miller* J clin Invest *21*, 601, 1942

Darrow D C and *F L Pratt* J Amer med Ass *143*, 365, 1950

Dubuisson M Arch int Physiol *52*, 439, 1942

Id Experientia 3 213 1947

Ebbecke, L Pflugers Arch ges Physiol *190*, 250 1921, *195*, 300, 1922, *197*, 482, 1923

Engelhard, H A, and *Ljubimova* Nature *144*, 668, 1939

Ernst, E, and *L Scheffer* Pflugers Arch ges Physiol *220*, 655, 1928

Evans, H Brit Heart J *11* 68 1949

Fenn W O [illegible] 27, 356, 1939

Id [illegible]

Id [illegible]

Id [illegible]

Fleckenstein, A Klin Wschr *21*, 360 1949

Id Die periphere Schmerzauslösung und Schmerzausschaltung Steinkopff Darmstadt 1950

Fleckenstein A und *H Hertel* Pflugers Arch ges Physiol *250*, 577 1948

Gamble J C Chem [illegible]

Geran [illegible]

Id [illegible] 409 1952

Goffart M Arch int Physiol *60* 318 1952

Id C R Soc Biol Paris *141*, 1278 1947

Goffart M and *D L M Perry* Physiology *112* 95 1951

Graham H T, and *H A Blair* J gen Physiol *30* 493 1947

Heppel L A Amer J Physiol *127*, 385 1939, 128 449 1939

Hodgkin, A L Biol Rev *26* 339 1951

Hodgkin A L and *A F Huxley* Nature *158*, 376 1946

Id Brit J Physiol *106* 341 1947

Hoeber R Physikal Chemie der Zelle und Gewebe Engelmann, Leipzig 1926

Houssay B and *A D Marenzi* Rev Soc argent Biol *13* 139, 1937

Katz B J Lab clin Med 6 291 1921

Katz B Proc Roy Soc Biol *124*, 244 1937

Id J Physiol *106* 411 1947

Keynes R D and *P R Lewis* 18 Int Congr Physiol Copenhagen 371 1950

balance may be provoked by an increase of Na with normal or even increased serum potassium.

7. It is probable that the retention of sodium in congestive heart failure plays a pathogenetic role, which is more complex than is generally believed and which has a point of attack on the contractile function of the myocardium.

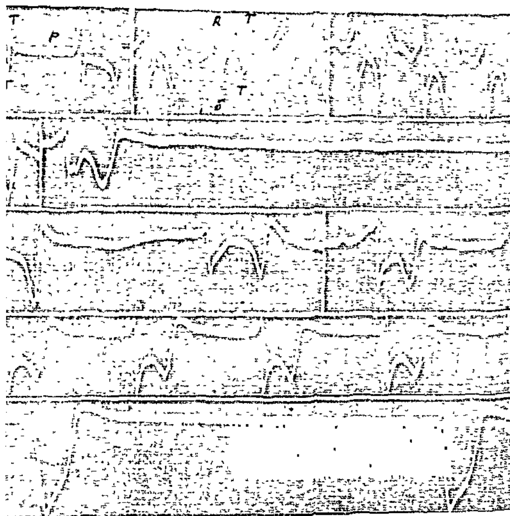


Fig 6 Electrocardiographic modifications in the tortoise following injection of 2 mEq of KCl. *The QRS time lengthens from 0 10 to 0 30 Note the premature negative J* and ST The last tracing is very much like the last tracing of Fig 1, recorded in a man

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Sandoz AG, Basel

Zur Wirkung der herzwirksamen Glykoside auf den Myokardstoffwechsel

Von E. ROTHLIN und M. TAESCHLER

1. Einleitung

Die umfassende Literatur über die pharmakologischen und therapeutischen Wirkungen der herzwirksamen Glykoside geht auf mehr als 150 Jahre zurück und wurde wiederholt in ausführlichen Monographien zusammengefaßt[42,109,127,110,142,195,207]. Es unterliegt heute keinem Zweifel, daß die therapeutische Wirkung dieser Pharmaka bei den verschiedensten Formen der Herzinsuffizienz in erster Linie auf einem primären kardialen Angriffspunkt beruht. Von Wichtigkeit ist der Befund, daß nur die Kontraktilität des geschädigten und insuffizienten Herzens verbessert, wogegen das gesunde suffiziente Herz durch die Glykoside wenig oder nicht beeinflußt wird. Den Herzglykosiden kommen neben den kardialen noch weitere sogenannte extrakardiale Wirkungen auf das Zentralnervensystem (Vagus), auf die Niere, die Darmmuskulatur etc. zu. Diese liegen aber in ihrer Bedeutung hinter dem kardialen Effekt zurück. Wenn die Wirkung der Glykoside auf die Dynamik des Herzens in ihrer Erscheinung ziemlich gut bekannt ist, so wissen wir wenig über den [illegible]

[illegible] setzt eine genaue Kenntnis der Phy-

Man bittet, die Arbeit wie folgt zu zitieren:
Rothlin, E. und *Taeschler, M.*: Zur Wirkung der herzwirksamen Glykoside auf den Myokardstoffwechsel. Fortschr. Kardiol. *1*, 189–239. S. Karger, Basel/New York 1956

Klinke, K Der Mineralstoffwechsel Handb der Bioch des Menschen und der Tiere von *C Oppenheimer* Ergänzungswerk III, 497 Fischer, Jena 1936
Kochmann, M Pflugers Arch ges Physiol *119*, 417, 1907
Lardy, H A, and *W Ziegler* J biol Chem *159*, 343, 1945
Lenzi, F, and *A Caniggia* Acta med scand *146*, 300, 1953
Id On the nature of the myocardial contraction, a study of the electrolytes Karger, Basel/New York 1953
Leulier, A, *A Bernard* and *G Bernard* ibid *112*, 898, 1933
Leulier, A, and *B Pomme* Proc roy Soc Med *69*, 1353, 1943
Leulier, A, *F Velluz* and *H Griffon* C R Soc Biol, Paris *119*, 201, 1928
Levitt, M E, and *M Gaudino* Amer J Physiol *159*, 67, 1949
Lyman, C P Amer J Physiol *132*, 392, 1942
Mach, R S Acta med scand *146*, 42, 1953
Meig, E B, and *L A Ryan* J biol Chem *2*, 401, 1912
Michaels, L, and *A Fujita* Bioch Z *159*, 370, 1925
Mond, R, and *H Netter* Amer J Physiol *101*, 816, 1932
Id Pflügers Arch ges Physiol *230*, 42, 1932
Moore, R M J Amer med Ass *141*, 646, 1949
Noonan, T R, *W O Fenn* and *L Haege* Proc Amer Physiol, New Orleans 1940
Overton, E Pflugers Arch ges Physiol *92*, 346, 1902a, *92*, 115 1902b, *105*, 176 1904
Page, I H Chemistry of the brain London 1937
Id Neurochemistry Blackwell, Oxford 1954
Peters, J P New Engl J Med *229*, 353, 1948
Schmitt, F O, and *R S Bear* Amer J Physiol *126* 621, 1939
Shanes A M and *H S Hopkins* J Neurophysiol *11*, 331, 1948
Somogyi, I C, and *F Verzár* Helv med Acta Suppl *7*, 81, 1940/41
Id Arch int Pharmac Therap *65*, 17, 1941
Steinbach, H B J biol Chem *133*, 695, 1940
Id Ann N Y Acad Sci *47*, 849, 1947
Szent Györgyi, A Acad Press, Int New York 1951
Szent-Györgyi, A, *Z M Bacq* and *M Goffart* Nature *143*, 522, 1939
Urano, F Z Biol *50*, 212, 1908a, *51*, 483, 1908b
Verzár, F Schweiz med Wschr *71*, 878, 1941, *72*, 661, 1942
Id Vitam u Hormone *1*, 85, 1941
Id Theorie der Muskelkontraktion Rektoratsprog Univ, Basel 1942/43
Walker, W G Amer J Physiol *154*, 63 1948
Wiggers, C J, and *L N Katz* Ibid *58*, 439, 1922
Wilkins, W E Proc Soc exp Biol, N Y *31* 1017, 1934
Zeehuisen H Arch Neerl Physiol *12* 295, 1927

Author's address Prof Dott F Lenzi
Istituto di Patologia speciale Medica,
Università di Siena *Siena* (Italia)

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Sandoz AG, Basel

Zur Wirkung der herzwirksamen Glykoside auf den Myokardstoffwechsel

Von E. ROTHLIN und M. TAESCHLER

1. Einleitung

Die umfassende Literatur über die pharmakologischen und therapeutischen Wirkungen der herzwirksamen Glykoside geht auf mehr als 150 Jahre zurück und wurde wiederholt in ausführlichen Monographien zusammengefaßt[42,109,127,110,142,195,207]. Es unterliegt heute keinem Zweifel, daß die therapeutische Wirkung dieser Pharmaka bei den verschiedensten Formen der Herzinsuffizienz in erster Linie auf einem primären kardialen Angriffspunkt beruht. Von Wichtigkeit ist der Befund, daß nur die Kontraktilität des geschädigten und insuffizienten Herzens verbessert, wogegen das gesunde suffiziente Herz durch die Glykoside wenig oder nicht beeinflußt wird. Den Herzglykosiden kommen neben den kardialen noch weitere sogenannte extrakardiale Wirkungen auf das Zentralnervensystem (Vagus), auf die Niere, die Darmmuskulatur etc. zu. Diese liegen aber in ihrer Bedeutung hinter dem kardialen Effekt zurück. Wenn die Wirkung der Glykoside auf die Dynamik des Herzens in ihrer Erscheinung ziemlich gut bekannt ist, so wissen wir wenig über [illegible]

[illegible] setzt eine genaue Kenntnis der Phy-

Man bittet [illegible]
Rothlin, E [illegible]
Myokardstoffwe[illegible]
[illegible] York 1956

siologie des Myokardstoffwechsels und der Muskelkontraktion voraus, und erfordert die biologischen und biochemischen Methoden, welche es erlauben, die Angriffspunkte des Pharmakon auf die Zellen, deren Enzyme und Energieumsetzungen zu differenzieren.

Die Literatur über die Wirkung der Herzglykoside auf den Energiestoffwechsel des Herzens wurde 1949 durch *Wollenberger*[221] zusammengefaßt. In der vorliegenden Darstellung wird, gewissermaßen als Fortsetzung, ein Überblick über die seit 1949 erschienenen wichtigeren Beiträge zu diesem Problem erstrebt. Allerdings wird es notwendig sein, gewisse ältere Arbeiten und Überlegungen in neuem Lichte zu diskutieren. Auch die Glykosidwirkung auf das Ionenmilieu wird von uns einbezogen, da dem Ionentransport an der Zelloberfläche eine bedeutende Rolle bei der Erregung und Energieaufladung der Zelle zukommt (*Hodgkin* et al.[88], *Fleckenstein*[56]). Das weitläufige Gebiet ist unterteilt in die direkte energetische Wirkung auf O_2- und Substratverbrauch, auf den Intermediärstoffwechsel, auf die Beeinflussung des Kontraktionsablaufes des Actomyosinkomplexes, und schließlich wird der Effekt auf das Ionenmilieu berücksichtigt. Die mehr physiko-chemischen Eigenschaften der Glykoside, insbesondere deren Bindung an Eiweißkörper, sind nur gestreift, da in einer vor kurzem erschienenen Übersicht dieser speziellen Frage die nötige Aufmerksamkeit geschenkt worden ist (*Rothlin* und *Bircher*[162]).

Betrachten wir die positiv inotrope Wirkung der Herzglykoside von einem rein physikalisch energetischen Gesichtspunkt aus, so kann die erhöhte Arbeitsleistung des Herzens durch diese Wirkstoffe entweder auf einer größeren Zufuhr von direkt verwertbarer Energie zur Zelle beruhen, oder die Folge einer verbesserten Umwandlung der vorhandenen Energie in mechanische Arbeit sein. *Wollenberger*[221] postuliert diese Alternative als

a) Wirkung auf die Energiebereitstellung (energy liberation),
b) Wirkung auf die Energieausnutzung (energy utilization).

Dabei betrifft die Energiebereitstellung die Energieaufnahme (O_2, Nährstoffe etc.), den Intermediärstoffwechsel und letztlich die Bildung der energiereichen Phosphate (Phosphocreatin und Adenosintriphosphat), die heute als die für die Zellfunktion direkt verwertbare Energieform angesehen werden (*McElroy* et al.[133]). Die Beeinflussung der Energieausnutzung, d. h. die Verwertung der chemischen Energie für die mechanische Arbeitsleistung, zerfällt in eine

Wirkung auf den kontraktilen Apparat selbst oder auf die Milieufaktoren (Ionen, Enzyme etc.), die für die Kontraktilität des Myokards notwendig sind.

2. Wirkung der herzwirksamen Glykoside auf die O_2-Aufnahme des Myokards

Der Stoffwechsel des schlagenden Herzmuskels ist stark abhängig vom Grad der Arbeitsleistung. Jede Untersuchung der Wirkung von Pharmaka auf den Gasstoffwechsel des Herzens muß grundsätzlich eine Wirkung auf den Ruhestoffwechsel von einer Wirkung auf das arbeitende Herz unterscheiden; bei letzterem dürfte der größte Teil der entstehenden chemischen Energie für die Kontraktionsarbeit verwendet werden.

a) *Wirkung am schlagenden Herzen*

Am embryonalen Hühnerherzen bewirkt Ouabain eine geringe Zunahme des O_2-Verbrauches, die in keiner Beziehung zur Herzfrequenzänderung steht (*Smith* et al.[187,188]). Ebenso haben *Ransom* et al. [illegible] Ratten [illegible] Abnah[illegible] je nachdem der Vorhof unter Spannung steht oder nicht; im ersteren Fall zeigt sich nur eine relative Zunahme nach mittleren Glykosiddosen, [illegible] Bei der [illegible] Zunah[illegible] Glykosidkonzentrationen auf[153]. Bei Berücksichtigung dieses eigenartigen Verhaltens ist es fraglich, ob am arbeitenden und unter Spannung stehenden Vorhof der Sauerstoffverbrauch durch das Glykosid tatsächlich *erhöht* wird. Am isolierten Papillarmuskel erhöht Ouabain die Kontraktionsamplitude, *ohne den Sauerstoffverbrauch zu beeinflussen* (*Lee*[107]). Erst die toxische Glykosidwirkung in Form der Kontraktur führt zur Atmungssteigerung. Die Kontraktilität wird damit nicht durch eine vermehrte Energiebereitstellung erhöht. Nur wenn Ouabain in den Endstadien des Versuches zugeführt wurde, *wo* der Muskel stark geschädigt ist, zeigte sich zeitweise eine deutliche Erhöhung des O_2-Verbrauches nach der Glykosidverabreichung. Auch aus den Versuchen von *Reiter*[153] am Herzmuskelstreifen der Ratte geht hervor, daß Strophanthin in einer optimal inotrop wirksamen Konzentration den

O_2-Verbrauch nicht vermehrt. Hingegen wird die Stoffwechselabnahme, welche die Streifen in der Elektrolytlösung aufweisen, durch Strophanthinzugabe weitgehend verhindert. Wenn nach längerer Inkubationszeit der O_2-Verbrauch und die Kontraktionskraft des Herzens sehr stark abgesunken sind, kann Strophanthin zu einer Steigerung des O_2-Verbrauches führen. Die inotrope Wirkung ist in diesem Fall nur noch schwach ausgeprägt. Die große Zahl früherer Untersuchungen der Glykosidwirkung auf den Gasstoffwechsel des isolierten Herzens und des Herz-Lungen-Präparates ergab ein nicht ganz einheitliches Resultat. Die Unterschiede sind zum Teil durch verschiedene Methodik und Interpretation der Versuche bedingt. Die Beurteilung der Beziehung zwischen Kardiodynamik und Energiestoffwechsel ist wesentlich erleichtert, wenn entweder die Arbeitsleistung oder das diastolische Volumen konstant gehalten werden. Bei diesen Versuchsbedingungen finden die meisten Autoren, daß unter der Glykosidwirkung die Arbeitsleistung des Herzens relativ stärker zunimmt als die O_2-Aufnahme, d. h. daß *der*

Wirkungsgrad $\frac{\text{Arbeitsleistung}}{\text{Energieäquivalent des } O_2}$ des Herzens *verbessert wird*.

Neuere Versuche am völlig isolierten Herzen, sowie Untersuchungen mit Acetyldigitoxin am Herz-Lungen-Präparat (HLP) des Hundes bestätigen diese Ergebnisse (*Lorber*[119], *Hafkenschiel* und *Cerletti*[23]). K-Strophanthosid verändert nach *Bianchi*[11] am Langendorf-Herzen, das unter anoxischen Bedingungen arbeitet, den O_2-Verbrauch bei erhaltener kardiotoner Wirkung nicht. Auch am Dinitrophenol-geschädigten HLP scheint Lanatosid C nicht direkt mit dem O_2-Verbrauch zu interferieren (*Rothlin* et al.[161]). Am nicht insuffizienten Hundeherzen in vivo fehlt eine Ouabainwirkung auf den O_2-Verbrauch des Myokards, der Wirkungsgrad des Herzens wird jedoch verbessert (*Page* et al.[118]). *Bing* et al.[13] gelang es, durch Katheterisierung des Koronarsinus des Menschen die Koronardurchblutung und den O_2-Verbrauch des Herzens am wachen Patienten zu messen. Beim insuffizienten Herzen ist wohl die Arbeitsleistung erniedrigt, der Sauerstoffverbrauch aber unverändert. Strophosid-Verabreichung erhöht die Herzleistung ohne die O_2-Aufnahme zu beeinflussen. Folglich verbessert das Glykosid den kardialen Wirkungsgrad.

All diese Versuche am schlagenden Herzen sprechen zur Mehrzahl gegen eine direkte Wirkung der Glykoside auf die Energiebereitstellung im Sinne einer Erhöhung des O_2-Verbrauches. Viel-

mehr weisen sie darauf hin, daß die Glykoside den kardialen Wirkungsgrad durch eine verbesserte Energieausnützung[221] erhöhen. *Bianchi*[11] betont die Möglichkeit, daß die Glykoside den anaeroben Stoffwechsel fördern können. Die Beurteilung des kardialen Wirkungsgrades muß deshalb neben dem aeroben auch den anaeroben Metabolismus berücksichtigen.

b) Wirkung am Herzmuskelschnitt

Eine Vielzahl von Arbeiten aus dem *Freund*'schen Laboratorium ergab, daß verschiedene Herzglykoside und Aglykone in Konzentrationen von $1:10^{-9}$–10^{-7} die Sauerstoffaufnahme des Herzmuskels verschiedener Tiere teils erhöhen, teils erniedrigen können (Lit. bei 221). Spätere Untersuchungen am relativ intakten Herzmuskelschnitt in gepufferter glukosehaltiger Ringerlösung ergaben den einheitlichen Befund, daß die verschiedensten Glykoside bei diversen Tierarten [illegible]
hoh[illegible]
die [illegible]
[222, 23] [illegible]
[40, 85] [illegible]
der Glykoside zeigt sich auch am Myokard des Menschen (*Burdette*[21, 22]) Am Herzschnitt der Katze ist diese biphasische Wirkung selten zu beobachten, meistens tritt nur eine anhaltende Atmungszunahme in Erscheinung[52, 106].

Die atmungsstimulierende und -depressive Glykosidwirkung ist *an die Integrität der Zelle gebunden*. Sie fehlt am Herzbrei und am Hirnhomogenat oder fällt uneinheitlich aus (*Wollenberger* [illegible] et al.[161], *Doull* et al.[40]) [illegible] systemen oder an Mito[illegible] ungeachtet ob diese du[illegible]eichung geschädigt sind oder nicht (*Langemann* et al.[106]; *Lee* et al.[108]). Daraus wurde wiederholt die Schlußfolgerung gezogen, daß die Glykoside nicht direkt mit den respiratorischen Enzymen interferieren, sondern an der intakten Zelle oder eventuell an deren Membran angreifen (*Wollenberger*[220, 221]). Diese *metabolische Glykosidwirkung* läßt sich *auch nach Vorbehandlung der Versuchstiere mit therapeutischen und toxischen Glykosiddosen nachweisen*, indem die Herzschnitte dieser Tiere (Ratten und Meerschweinchen) nach therapeutischen Dosen zum mindesten zu Beginn der Messung einen signifikant höheren O_2-Verbrauch aufweisen als

die Kontrollen (*Rothlin* et al.[161]; *Herrmann*[85]; *Wollenberger*[222]; *Libert*[113]). Die Verabreichung toxischer Glykosiddosen verursacht am Herzschnitt dieser Tiere eine Abnahme des O_2-Verbrauches (*Rothlin* et al.[161,162]). Die Dauer dieses Stoffwechseleffektes geht mit der kardiodynamischen Wirkungsdauer verschiedener Glykoside parallel.

Außer am Herzmuskel zeigt sich der atmungsstimulierende Glykosideffekt, wenn auch in etwas schwächerem Ausmaß, nur am *Hirnrindenschnitt*. An verschiedenen anderen Geweben wird die O_2-Aufnahme durch Glykoside ausschließlich geringgradig gesenkt. An der glatten und quergestreiften Muskulatur fehlt jede Glykosidwirkung[221].

Es scheint nicht eindeutig festgelegt zu sein, inwieweit *Substratanwesenheit (Glukose)* notwendig ist zur atmungsstimulierenden Glykosidwirkung am Herzschnitt. *Wollenberger*[220] beobachtete diesen Effekt nur bei Anwesenheit von Substrat (z.B. Glukose), während *Finkelstein* und *Bodansky*[52]; *Herrmann*[85]; *Hisada* et al.[87] das Vorhandensein von Glukose nicht als notwendige Voraussetzung betrachten. Oxalessigsaure ermöglicht ebenfalls diese Stoffwechselwirkung, während bei Anwesenheit von Acetat, Maleat oder Succinat der atmungsstimulierende Effekt fehlt und nur die stoffwechselsenkende Wirkung in Erscheinung tritt[85]. Wenn damit die Glukose nicht die unbedingte Voraussetzung einer QO_2-steigernden Glykosidwirkung zu sein scheint, so ist dennoch dieser metabolische Glykosideffekt stärker ausgeprägt bei Glukosezugabe[52].

Neben der Substratanwesenheit ist der atmungsstimulierende Glykosideffekt am Herzmuskelschnitt noch von anderen Milieufaktoren abhangig. Die Stoffwechselsteigerung tritt um so deutlicher in Erscheinung, je geringer die *Ausgangsatmung* ist[52,106]. In den Versuchen der meisten Autoren fällt der QO_2 in der Anfangsphase der Messung rasch auf einen relativ konstanten Wert ab. Es ist sehr naheliegend, daß diese initiale Stoffwechseldepression die Folge einer im Laufe der Präparation aufgetretenen Zellschädigung ist (*Wollenberger* et al.[227]; *Fischer* et al.[54]). Das künstliche Nährmilieu verursacht schon nach kurzer Zeit morphologisch nachweisbare Veränderungen der Herzmuskelzellen[54]; der funktionelle Effekt der Herzglykoside bleibt aber trotzdem erhalten[227]. In gleicher Weise ist die atmungsstimulierende Glykosidwirkung an dem durch Barbiturate geschädigten Herzmuskelschnitt stärker ausgeprägt[106].

Die *Anwesenheit von Ca-Ionen* in der Nährlösung ist eine unerläßliche Voraussetzung zur Erzielung einer QO_2-Steigerung nach Gly-

kosidverabreichung (*Herrmann*[85], *Doull* et al[40], *Langemann* et al[108], *Finkelstein* et al[82]) Bei vermindertem Ca Gehalt tritt nur die Atmungsdepression nach Glykosidzugabe in Erscheinung, wogegen mit zunehmendem Ca Gehalt der stoffwechselstimulierende Effekt zunimmt Neben dem Calcium spielt auch der *Phosphat Gehalt* eine wichtige Rolle[82] In phosphatarmer Ringerlosung, die selbst zu einer Respirationsverminderung führt, ist der stimulierende Glykosideffekt verstärkt, Calciumzugabe erhoht auch unter diesen Bedingungen den Glykosideffekt. Die Glykosidwirkung auf die Atmung der Herzschnitte ist weiterhin *vom Alter der Tiere abhangig* (*Wollenberger* et al[220], *Libert*[115]) Die Vielzahl der Milieufaktoren, die diese Glykosidwirkung beeinflussen, mag wohl die in quantitativer Hinsicht oft abweichenden Befunde der verschiedenen Autoren erklaren

Der atmungsstimulierende Glykosideffekt am Herzschnitt steht in scheinbarem Widerspruch zu den Befunden in vivo, wo die Glykoside wohl den Wirkungsgrad des Herzens verbessern, aber nicht die Sauerstoffaufnahme per se erhohen Dabei ist grundsätzlich zu berucksichtigen, daß beim ruhenden Herzen (Herzmuskelschnitt) nur der Zellgrundstoffwechsel gemessen wird, wahrend beim schlagenden Herzen der großere Teil der aufgenommenen Energie in mechanische Arbeitsleistung umgewandelt wird (der initiale QO_2 des Schnittes betragt nur ca 20% des O_2-Verbrauches des schlagenden Herzens in vivo) Jegliche Veränderung eines Ruhestoffwechsels der Zelle allein kann sich demzufolge nur in kleinstem Ausmaße auf den Gesamt O_2-Verbrauch des arbeitenden Herzens auswirken Die divergenten Befunde am Schnitt und am Herzen in vivo sind somit nicht unvereinbar

c) Beziehungen des Glykosid Effektes in vitro zur kardiodynamischen Wirkung

Von prinzipieller Bedeutung dürfte die Frage sein, ob der in vitro beobachtete Stoffwechseleffekt mit der in vivo in Erscheinung tretenden *positiv inotropen* Wirkung in Z[illegible]

[illegible]

verschiedene Wirk[illegible] gen unabhangig voneinander [illegible]

Auf eine gewis[illegible]

Schnitt und dem [illegible] Effekt wurde wiederholt auf-

merksam gemacht[221]. Beide Wirkungen scheinen in mancher Hinsicht vergleichbar bezüglich ihrer Intensität und Spezifität. Verschiedene neuere Befunde bestärken diese Auffassung. Die biochemische Wirkung auf die Zellatmung kommt nur an Geweben zustande, die auch in vivo auf Glykoside ansprechen. Nämlich in erster Linie am Herzen und in schwächerem Ausmaß am Gehirn. Andere Organe wie Leber etc. sind in vivo und in vitro glykosidunempfindlich[40, 106, 221]. Bezüglich beider Effekte spricht das Hirngewebe bei den verschiedenen Tierspezies quantitativ gleich stark auf Glykoside an, während sich am Herzen ausgesprochene Speziesdifferenzen zeigen[40]. Dynamische und energetische Glykosidwirkungen treten ferner im gleichen Dosenbereich auf. Konzentrationen, die eine kardiotone Wirkung entfalten, aber keine toxischen Nebenwirkungen (Arrhythmie, Kontraktur) zeigen, sind in vitro atmungsstimulierend, während die toxisch wirksamen Konzentrationen am Herzmuskelschnitt die Atmung hemmen[161, 2-1, 230]. Diese Übereinstimmung zeigt sich nicht nur bei Zugabe des Glykosids zum Herzschnitt in vitro, sondern auch nach Vorbehandlung der Tiere mit dem Glykosid und nachfolgender Bestimmung des O_2-Verbrauches des Herzschnittes (*Rothlin* et al.[161, 162]). Die relative Wirkungsstärke verschiedenster Herzglykoside und Aglykone am Herzmuskelschnitt und am schlagenden Herzen in vivo oder in situ verläuft weitgehend parallel (*Herrmann* et al.[85, 86]). Das in seiner kardiotonen und kardiotoxischen Wirkung den pflanzlichen Glykosiden nahestehende Bufagin besitzt auch den quantitativ und qualitativ entsprechenden Effekt auf die Gewebsatmung. Nämlich ausschließliche Wirkung am Herz- und Hirnschnitt, sowie Abhängigkeit vom Calciumgehalt und von der Tierspezies (*Doull* et al.[40]). Glykosid ähnlich wirksame Stoffe, wie Protoveratrin und Erythrophloeumalkaloide bewirken auch den Stoffwechseleffekt in vitro (*Wollenberger*[231, 232]). Änderungen in der Struktur der Herzglykoside, die die kardiale Wirkung aufheben, sind auch von einem Verlust des Atmungseffektes gefolgt[221]. Die charakteristische Abhängigkeit der kardialen Glykosidwirkung von der Tierspezies zeigt sich in sehr ähnlicher Weise am Herzmuskelschnitt, indem Präparate von Ratten und Mäusen viel höhere Glykosidkonzentrationen benötigen als Meerschweinchenschnitte (*Herrmann*[85]). Es wird von den meisten Autoren angenommen, daß Kinder relativ höhere Glykosiddosen vertragen als Erwachsene (*Mathes et al.*[130, 131], *Nadas et al.*[135]), auch im Tierversuch wurde wiederholt eine geringere Glykosidempfind-

lichkeit der jungen Tiere beschrieben (*Wollenberger* et al.[230], *Rothlin*[160], *Goldberg*[62] etc.), ein Befund, der allerdings für gewisse Tierarten nicht unwidersprochen blieb (*Haag* et al.[72], *Hoffmann* und *Lendle*[89], *Nouy*[145]). *Wollenberger* konnte nun zeigen, daß in gleicher Weise wie der kardiale Glykosideffekt auch die Atmungsstimulierung mit dem Alter der Tiere zunimmt[230]. Der Stoffwechseleffekt der Glykoside wird, wie dessen Inotropie, durch Calcium verstärkt. Eine weitere Parallele ergibt sich insofern, als die kardiotone Wirkung der Glykoside nur am geschädigten oder insuffizienten Herzen in Erscheinung tritt und der atmungsstimulierende Effekt ebenfalls um so stärker ausfällt, je tiefer der initiale QO_2 abgefallen ist. Bei beiden Wirkungen ist also Voraussetzung einer Glykosidwirkung die vorgängige Schädigung des Herzmuskels.

Diese experimentellen Befunde weisen darauf hin, daß *die spezifische Glykosidwirkung am schlagenden Herzen mit derjenigen am Herzmuskelschnitt in vitro in enger Beziehung steht*. Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus dieses Stoffwechseleffektes konnten möglicherweise Aufschluß geben über den Angriffspunkt dieser Pharmaka in vivo. Wenn auch die Atmungsstimulation mit der kardialen Wirkung der Glykoside in einen engen und zum Teil ursächlichen Zusammenhang gebracht wurde, *so kann unseres Erachtens diese Erhöhung der Sauerstoffaufnahme in vitro nicht für die verstärkte Kontraktilität des Myokards in vivo verantwortlich sein*. Auf jeden Fall nicht in dem Sinne, daß dadurch mehr Energie für die Arbeitsleistung zur Verfügung steht. Diese Möglichkeit haben wir unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Gasstoffwechselmessung am intakten Herzen schon als unwahrscheinlich betrachtet. Auch die noch zu besprechenden Untersuchungen über die Glykosidwirkung auf den Intermediärstoffwechsel und auf die Bildung energiereicher Phosphate geben zu einer solchen Annahme keine Anhaltspunkte.

d) *Wirkungsmechanismen*

Der Atmungseffekt der Herzglykoside in vitro ist, wie erwähnt, an die *Intaktheit der Zelle gebunden*. Eine eventuelle Bedeutung der Zellgröße für die Wirkungsintensität der Glykoside wurde insofern diskutiert, als junge Tiere sowie Ma[illegible] Ratten eine geringere [illegible]
[illegible] *rger* et al.[227], *Hoffmann* [illegible]
[illegible] kleiner und somit die
[illegible] pro Zellvolumen größer[4]. Bei der Annahme, daß die

Glykosidwirkung sich an der Zelloberflache abspielt, würde bei großerer spezifischer Oberflache (d.h. Gesamtzelloberflache pro Raumeinheit) auch eine hohere Glykosiddosis benotigt zur Erzielung einer gleichen Wirkung[90]. Eine Erklarung der verschiedenen Glykosidempfindlichkeiten durch die verschiedene Gesamtzelloberflache müßte aber vorgangig die Moglichkeit ausschließen, daß bei diversen Tieren oder wahrend des Wachstums funktionelle Anderungen im Stoffwechsel auftreten und dadurch die Wirkungsintensitat des Glykosides verandert wurde (*Wollenberger* et al.[227]). Die Große der Zelloberflache dürfte auch deshalb in ihrer Bedeutung zurucktreten, da Berechnungen ergeben, daß selbst nach toxischen Glykosiddosen nur ein sehr geringer Teil der Zelloberflache von den Glykosidmolekülen bedeckt wird (*Rothlin*[159]). Auch durch Alter oder Tierspezies bedingte Unterschiede in der Haftfestigkeit und Ausscheidung der Glykoside waren in Erwagung zu ziehen.

[illegible]

stoffen kann durch Glykoside je nach Versuchsanordnung erhoht oder verlangsamt werden Die *Abhangigkeit des Atmungseffektes von der Menge der zugeführten Glukose* ließ es als möglich erscheinen, daß die Glykoside die Diffusion der Nahrstoffe in die Zelle fördern und somit den O_2-Verbrauch des Schnittes erhohen Da aber auch Respirationssteigerung in substratfreier Ringerlosung gefunden wurde und weiterhin dieser Glykosideffekt nicht von der Schnittdicke abhangt, erscheint eine direkte oder indirekte Beeinflussung des oxydativen Abbaues des Substrates wahrscheinlicher als eine Änderung in der Zellpermeabilitat Eine *erhöhte Diffusion* von Substrat in die Zelle ware damit hochstens [illegible] ne Beeinflussung der *Dif*-[illegible] wurde auch in Betracht [illegible] rde die Glykosidwirkung in Zusammenhang gebracht mit einer verbesserten *Diffusion* des *Flavin Adenosin*-Nukleotides ins Zellinnere (*Hisada* et al [illegible]) Auf die besondere Bedeutung des Zusammenhanges der Atmungsstimulierung mit dem *Ionentransport* der Zelle und dessen Beeinflussung durch die Glykoside wiesen kürzlich *Holland* et al [illegible] hin Diese spezielle Wirkung der Glykoside wird im letzten Abschnitt behandelt.

3. Intermediärstoffwechsel

Nach den Untersuchungen von *Gremels* und anderen erhohen schon sehr kleine Glykosiddosen am insuffizienten Herz-Lungen-Praparat und am Froschherzen die Aufnahme von *Glukose und Milchsäure*. Diese Wirkung soll vor dem Einsetzen der Inotropie auftreten. Andere Versuche ergaben jedoch, daß die Glykoside den hohen

Milchsäureverbrauch bei der barbituratbedingten Insuffizienz nicht verändern[221]. Da in diesen Untersuchungen das gegenseitige Verhältnis von Glukose und Milchsäureverbrauch einerseits zur O_2-Aufnahme und andererseits zur Arbeitsleistung des Herzens nicht genau festgelegt ist, fällt es schwer, ein klares Bild der Glykosidwirkung auf die Substrataufnahme zu erhalten. Die Alternative, ob die Glykoside primär die Energieaufnahme erhöhen oder ob diese Zunahme die sekundäre Folge der erhöhten Arbeitsleistung bzw. des verbesserten Wirkungsgrades ist, kann damit nicht entschieden werden. Auch die Ergebnisse über die Beeinflussung des Glykogenaufbaues durch die Herzglykoside sind widersprechend[221]. Bei Anwendung einer Biopsiemethode wurde am Herzen eine Zunahme des Glykogengehaltes nach Lanatosid C-Verabreichung gefunden (*Casten* et al.[24]). Toxische Dosen von Herzglykosiden vermindern nach Angabe der meisten Autoren den Glykogengehalt des Herzens und erhöhen gleichzeitig die Milchsäureproduktion so stark, daß sogar Milchsäure vom Herzen abgegeben wird[221]. Ob es sich dabei um einen unspezifischen toxischen Effekt oder um die Folge eines durch die Glykoside gesteigerten Energiestoffwechsels handelt – in Analogie zur ausgesprochenen Zunahme des O_2-Verbrauches am HLP nach toxischen Glykosiddosen –, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden. Eine erhöhte Milchsäureproduktion und Abnahme des Herzglykogens wurden andererseits von *Schumann*[178, 179] am insuffizienten Herzen gefunden. Die Glykoside vermögen diese Stoffwechseländerung aufzuheben, möglicherweise indem sie den Glykogenaufbau fördern.

Dank der Verwendung von *Glukose, Laktat und Pyruvat, die mit radioaktivem C^{14}* – [illegible] in die Wirkung [illegible] des Herzens zu [illegible] wurden an Hu[illegible] [illegible] gemessen unter der Einwirkung von $5 \cdot 10^{-7}$ M Ouabain. Nach dem Glykosid war die O_2-Aufnahme erhöht, der Glukoseverbrauch vermindert, aber die $C^{14}O_2$-Produktion aus der markierten Glukose erhöht. Dieser beschleunigten Oxydation der Glukose ging eine entsprechend verminderte Glykolyse parallel, der Glykogengehalt blieb unverändert. Wird Laktat als Substrat verwendet, so wurde dessen Aufnahme und Verbrennung zu $C^{14}O_2$, sowie der O_2-Ver[illegible] hoht, während die Pyru[illegible] blieben (*Wollenberger*[221] [illegible] *Glukose und Milchsäure*-

verbrennung bei gleichzeitig verminderter Glukoseaufnahme und Glykolyse deutet auf eine Verschiebung vom glykolytischen zum oxydativen Metabolismus durch die Glykoside hin Der Wirkungsgrad des Kohlehydratkatabolismus wird damit verbessert, weil die oxydative Verbrennung der Glukose zu CO_2 und H_2O ca 10mal mehr Energie freisetzt als der Abbau der Glukose zu Milchsaure Eine Hemmung der aeroben Glykolyse durch Ouabain wurde ebenfalls an Pferdeerythrocyten und an der Magenmuskulatur nachgewiesen (*Segre*[180], *Werner*[212]). Die Interpretation der Befunde ist allerdings divergent *Segre* postuliert einen beschleunigten Milchsaureabbau, wahrend *Werner* eine erhohte oxydative Resynthese annimmt Die Befunde über die Wirkung der Herzglykoside auf den Glykogenstoffwechsel in vivo sind wie erwahnt widersprechend und sollen hier nicht als Vergleich angefuhrt werden Am Homogenat der Meerschweinchenherzen vermindert Ouabain den Glykogengehalt bei gleichzeitig erhohter Milchsaureproduktion und verminderter Pyruvatbildung (*Segre*[181])

Wollenberger[229] zeigte am Herzschnitt, daß bei der durch Glykoside erhohten Milchsaure-Aufnahme und -Verbrennung der Pyruvatverbrauch nicht beeinflußt war Diese Befunde legten die Schlußfolgerung nahe, daß durch das Glykosid die Oxydation der *Milchsaure zu Pyruvat beschleunigt wird und damit der* Angriffspunkt des Glykosids in das Milchsauredehydrogenasesystem zu lokalisieren ware Auch *Segre* zieht diese Wirkung in Erwagung[183] Eine direkte Beeinflussung des *isolierten Atmungsfermentsystems durch die Herzglykoside konnte aber mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden*[151, 221]

Im speziellen fehlt eine direkte Wirkung auf die Milchsauredehydrogenase (*Saunders* et al [174], *Reiter* et al [156]) und auf das Cytochrom Cytochromoxydasesystem (*Segre*[185], *Helmreich*[64], *Doull* et al [40], *Dubois* et al [38]) Auch die anaerobe Glykolyse am Herzmuskelschnitt wird durch die Herzglykoside nicht verandert[28, 154] Aus der Beeinflussung der Stillstandszeit des Froschherzens nach Herzglykosiden durch Cocarboxylase und Na Pyruvat (*Liu*[118]) kann keine Schlußfolgerung auf die metabolische Wirkung dieser Pharmaka gezogen werden

Obgleich am Hirngewebe wie am Herzschnitt Glykoside atmungsstimulierend wirken, wird der Kohlehydratstoffwechsel der beiden Gewebe durch diese Pharmaka verschieden beeinflußt Die aerobe Milchsaurebildung am Hirnschnitt wird durch die Glykoside nicht gehemmt, sondern gefördert Moglicherweise hangt dieser Unterschied mit der stark glykolytischen Fahigkeit des Hirngewebes und *seinem geringen Abbauvermogen im* Krebszyklus zusammen (*Wollenberger*[223])

Aus dieser Vielfalt von experimentellen Befunden über die Stoffwechselwirkung der Herzglykoside geht eindeutig hervor, daß reproduzierbare und klare Befunde bisher nur an intakten Zellformationen erhalten wurden. Bei Verwendung von Gewebshomogenaten oder isolierten Fermentsystemen fehlt eine Glykosidwirkung, bzw. die Resultate verschiedener Untersucher sind widersprechend. Diese Feststellung spricht zur Zeit dafür, daß *die Glykosidwirkung sich nicht an einer isolierten Enzymreaktion abspielen dürfte, sondern die morphologische und funktionelle Integrität der Zelle erfordert.* Damit ist allerdings der Angriffsort im komplexen Biochemismus der lebenden Zelle nicht lokalisiert. Da es sich dabei meist um die Vorgänge des Substratabbaues und der Energieumwandlung handelt, können Gehaltsbestimmungen eines Metaboliten in einem bestimmten Zeitpunkt nur bedingt Aufschluß geben über den Stoffwechselvorgang. Denn eine Gehaltszunahme dieses Metaboliten kann eine vermehrte Neubildung oder einen erniedrigten Abbau bedeuten, ebenso kann ein unveränderter Gehalt bei gleichzeitig erhöhter Produktion und Spaltung einem erhöhten Stoffwechsel entsprechen. *Die Verwendung radioaktiv markierter Substrate bietet die Möglichkeit, diese dynamischen Verhältnisse klarer zu erfassen.* Den ersten Schritt in dieser Richtung bildeten *Wollenberger*s Versuche am Herzmuskelschnitt. Diesbezüglich stellt sich aber die Frage, ob auch das Herz in vivo unter der Glykosidwirkung vermehrte Ener- [illegible]
und ob die kar [illegible]
[illegible] teht
[illegible] wie
[illegible] vorschlägt, können diese Frage abklären.

4. Die energiereichen Phosphate (~PO₄)

Das Endglied des energieliefernden Stoffwechsels ist die Aufladung eines Energiespeichers, dessen Aufspaltung eine große Menge Energie freisetzt und damit für die *meisten Zellen* die unmittelbare, direkt verwertbare Energiequelle darstellt. Es *handelt* sich hier vor allem um das Phosphokreatin (PC) und das Adenosintriphosphat (ATP) (McElroy et al.[129]).

Verschiedene Untersucher zeigten, daß am suffizienten intakten Herzen, Herz-Lungen- (HLP) oder Langendorff-Präparat *therapeutische Glykosiddosen keine Änderung des PC- und ATP-Gehaltes* bewirken[211].

Auch am isolierten Meerschweinchenvorhof erhoht Strophanthin wohl die Kontraktionsamplitude, andert aber den Gehalt an energiereichen Phosphaten nicht (*Furchgott* et al [58]) Aber auch am insuffizienten HLP ist der ATP- und PC-Gehalt unverandert[19] und wird durch kardioton wirksame Glykosidkonzentrationen nicht beeinflußt (*Wollenberger*[226]) Diese Befunde fuhrten zur Annahme, daß therapeutische Glykosiddosen trotz kardiotoner Wirkung den Gehalt an energiereichen Phosphaten nicht verandern[58, 221] Bei starker Schadigung des Papillarmuskels hingegen sinkt der ATP-Gehalt bei unverandertem PC ab Durch inotrop wirksame Ouabaindosen wird der ATP-Gehalt wieder normalisiert (*Greiner*[66]) Daraus zieht *Greiner* die Schlußfolgerung, daß Ouabain die systolische Kraft durch Normalisierung des ATP-Gehaltes wieder herstellt Es ist nicht angangig, aus einer Änderung des Gehaltes an energiereichen Phosphaten eindeutige Rückschlüsse auf eine Beeinflussung des Phosphatstoffwechsels durch die Glykoside zu ziehen Der in einem bestimmten Moment gemessene *ATP- und PC-Gehalt bedeutet nur den Zustand eines Gleichgewichtes von Bereitstellung und Verbrauch derselben und besagt nichts uber die Geschwindigkeit der metabolischen Umsetzung* Selbst bei raschem Abbau und großem Verbrauch dieser Phosphate ist ihr Gehalt unverandert, sofern die Neubildung dieser Verbindungen mit der Spaltung Schritt halt[221]

Toxische Dosen von Digitoxin und Ouabain, die zur ventrikularen Tachykardie führen, *vermindern den PC Gehalt* des intakten Herzens oder des HLPs[226] Dieser Effekt auf den Phosphatstoffwechsel ist nicht die Folge der Glykosidtachykardie, da bei elektrischer Reizung des Herzens mit einer Frequenz von 200/Min oder nach Adrenalin der ATP- und PC-Gehalt des Herzens nicht wesentlich verandert wird *Die PC-Abnahme ist demzufolge als spezifischer Glykosideffekt anzusehen* und kann die Folge einer verminderten PC-Synthese oder eines erhohten PC Abbaues sein Folgende 3 Argumente 1 Die Zunahme des O_2-Verbrauches am *Herzschnitt in vitro*, 2 die Tendenz zur Stoffwechselsteigerung durch die Glykoside am Herzen in vivo, und 3 das Fehlen einer Hemmung der oxydativen Phosphorylierung durch Glykoside in vitro[85, 106, 108, 151, 221, 224] sprechen fur die Auffassung, daß die Abnahme des PC Gehaltes im Myokard nach hohen Glykosiddosen weniger die Folge einer gehemmten PC-Synthese dargestellt, sondern eher dem Ausdruck eines erhohten PC-Abbaues entspricht, wie das auch *Wollenberger*[226] postuliert Nimmt man mit *Wollenberger* eine ursachliche Verknüpfung des toxischen

und therapeutischen Glykosideffektes an, so kann man der Hypothese folgen, daß auch therapeutische Dosen den PC- resp ATP-Abbau erhohen, daß aber in diesem Stadium die Synthese von PC mit dem erhohten Verbrauch Schritt halten kann und deshalb keine PC-Abnahme eintritt Erst bei hoher Dosierung überwiegt der Abbau über die Synthese und es kommt zur PC-Verminderung Im Gegensatz zum HLP findet *Greiner*[61] am isolierten Papillarmuskel nach Verabreichung toxischer Ouabaindosen eine Verminderung des ATP-Gehaltes bei normalem PC Kontrakturerzeugende Glykosiddosen senken auch am isolierten mit Ringer perfundierten Warmblüterherzen den ATP Gehalt starker als den des PC, und eine Abnahme des Gehaltes an energiereichem Phosphat darf als charakteristische Folge der verschiedensten Kontrakturen angesehen werden[22] Es erhebt sich damit die Frage, ob die Kontrakturneigung des isolierten Herzens mit der ATP-Abnahme zusammenhängt und ob die fehlende ATP-Verminderung am HLP dessen Kontraktur verhindert[22] Diese und andere Unterschiede in der Reaktivität des isolierten Herzens in Ringerlosung und des mit Blut perfundierten HLP stellen die Frage zur Diskussion, ob nicht allgemein das künstliche Ringermilieu gewisse funktionelle Veranderungen des Herzens hervorruft Es sei hier daran erinnert, daß schon eine kurze Inkubationsdauer des Herzschnittes in Ringerlösung morphologisch faßbare Veranderungen bewirkt[54] Bei Verwendung von radioaktiv markiertem Phosphat ($-P^{32}O_4$) scheinen subtoxische Digitoxindosen den Phosphatstoffwechsel des Herzens zu stimulieren, wahrend toxische Dosen diesen nicht beeinflussen, ihn jedoch in der Leber hemmen (*Alstrom*[2]) Wir haben auf die Schwierigkeit hingewiesen, diese dynamischen Stoffwechselprozesse aus dem in einem Zeitpunkt bestimmten Metabolitgehalt zu beurteilen Weitere Untersuchungen mit radioaktivem P^{32} können voraussichtlich diese schwierigen Verhaltnisse überwinden

Wiederholt wurden Versuche unternommen, *durch sukzessive pharmakodynamische Blockierung der bekannten Energieabbaustufen* und gleichzeitige Bestimmung des funktionellen Effektes Einblick in die Stoffwechselvorgange der Zellen zu gewinnen Untersuchungen von *Ellis* am isolierten Froschherzen ergaben, daß die positiv inotrope Wirkung des k Strophanthins auch unter anaeroben Bedingungen, sowie nach Blockierung des Krebs Tricarboxylsaurezyklus durch Fluoracetat erhalten bleibt, sofern eine genügende Menge Glukose vorhanden ist Blockierung des Kohlehydratstoffwechsels im Meyerhof-

Embdensystem durch Jodacetat verhindert, zumindest für kurze Zeit, die kardiotone Wirkung ebenfalls nicht

Dinitrophenol (DNP) trennt Oxydation und Phosphorylierung («uncoupling effect»), indem es wohl den O_2 Verbrauch stark erhoht, aber gleichzeitig die Bildung energiereicher Phosphate hemmt (*Loomis* und *Lipman*[118], *Cross* et al [33]) Nach Erzeugung dieses Stoffwechselblockes durch DNP bleibt die kardiotone Glykosidwirkung aus (*Ellis* et al [48, 49]) Diese Ergebnisse zeigen, daß *der oxydative Stoffwechsel nicht eine unbedingte Voraussetzung* für die kardiotone Wirkung der Herzglykoside beim Frosch ist Von Bedeutung ist allein, daß dem Froschherzen unter der Glykosidwirkung eine *genugende Menge energiereiches Phosphat zur Verfugung steht* Dies fuhrt zur Auffassung daß *die Glykoside eher auf die Ausnutzung der energiereichen Phosphate einwirken als auf deren Bereitstellung*[49, 221] Am Warmbluterherzen fehlt die kardiotone Glykosidwirkung unter anaeroben Bedingungen Die Befunde am Froschherzen konnen andere Ursachen haben So die ausgesprochene anaerobe Energiebeschaffung (Milchsaureproduktion), weiterhin die Arbeitsleistung bei tiefer Temperatur, bei der die Energiebedürfnisse a priori erniedrigt sind Das phosphorylierungshemmende DNP vermindert am Langendorff Praparat die Kontraktilitat des Herzmuskels, führt zur Kontraktur und bewirkt ein vollstandiges Verschwinden des PC, ohne den ATP Gehalt wesentlich zu beeinflussen (*Wollenberger* et al [2, 8]) Die kardiotone Wirkung des Strophanthins ist nach DNP-Vergiftung des Herzens stark abgeschwacht oder fehlend, der toxische Effekt aber verstarkt indem kleine, normalerweise nicht toxische Dosen eine Arrhythmie und Kontraktur bewirken bei gleichzeitiger Verminderung des ATP-Gehaltes[228] Die Wirkungslosigkeit von Ouabain am DNP vergifteten isolierten Vorhof wurde auch von anderer Seite bestatigt[120] Diese und die früher bereits erwahnten Untersuchungen *Wollenberger* s fuhrten zu folgender *Hypothese der Glykosidwirkung* Auch therapeutische Glykosiddosen erhohen den Phosphatstoffwechsel doch ist ein verstarkter Abbau von einer vermehrten Synthese begleitet, und der Gehalt an $\sim PO_4$ andert sich nicht Wird nun die Synthese dieses Phosphates durch DNP blockiert und damit das PC im Herzen herabgesetzt so bewirken therapeutische Glykosiddosen infolge verstarkten Abbaues eine Abnahme des ATP und führen damit zu toxischen Erscheinungen am Myokard Die Stoffwechselwirkung therapeutischer und toxischer Dosen konnte bei dieser Interpretation auf den gleichen Angriffspunkt zurückgeführt werden

Die am HLP erhobenen Befunde weichen von denen am isolierten Herzen ab DNP ruft auch an diesem mit Blut perfundierten Präparat eine Insuffizienz hervor, diese kann jedoch durch Ouabain oder Lanatosid C behoben werden, sofern die DNP Schädigung zwar deutlich, aber nicht zu intensiv ist Erst nach hohen Dosen von DNP bleibt die kardiotone Glykosidwirkung aus (*Gruhzit* und *Farah*[48, 49], *Rothlin* et al [164]) Diese Befunde am HLP stehen im Gegensatz zu denen am isolierten und mit Ringerlösung durchströmten Meerschweinchen und Froschherzen In *Wollenberger*'s Versuchen fiel die Arbeitsleistung nach DNP am mit Ringer durchströmten Herzen um 80–90% am HLP um 60–70%[164] Da auch am HLP die Glykoside nach hohen DNP-Dosen unwirksam sind, ist die Wirkungslosigkeit des Glykosids am künstlich durchströmten Herzen möglicherweise auf eine größere Empfindlichkeit gegenüber der DNP Schädigung zurückzuführen Auch ist zu erwägen, ob nicht der nach DNP-Verabreichung erhöhte Sauerstoffverbrauch am Langendorff Präparat, das ohnehin unter abnorm geringer Sauerstoffversorgung arbeitet, zu einer relativen Hypoxie führt, dazu addiert sich noch die Phosphorylierungshemmung, wodurch die Glykosidwirkung verhindert wird So erwies sich auch

mit anoxischem Blut durchströmt

in Analogie zu den Versuchen von *Wollenberger* am Langendorff-Präparat[164] Die uns aus der Literatur bekannten Daten berechtigen die Annahme, daß die DNP Insuffizienz als Folge verminderter Energiebereitstellung zu bewerten ist Eine positive Glykosidwirkung unter dieser Bedingung kann auf verbesserte Energiefreisetzung oder erhöhte Energieausnützung zurückgeführt werden Der letztere Weg ist wahrscheinlicher, da die Glykoside nur bei mäßiger DNP-Vergiftung wirken und den DNP *Effekt auf den O_2-Verbrauch* nicht verändern[164] Die Beziehung zwischen der kardiotonen Glykosidwirkung und dem Grad der Herzinsuffizienz zeigt sich in gleicher Weise wie nach DNP auch nach Na azid und Na zyanid, indem eine geringe Insuffizienz kompensiert wird, eine hochgradige aber unbeeinflußt bleibt Da Adrenalin aber *letztere* beheben kann, ist ein weiterer Hinweis für einen unterschiedlichen Wirkungsmechanismus zwischen dem Glykosid und dem sympathischen Amin gegeben (*Gruhzit* et al [48]) Auch am Skelettmuskel bewirkt DNP eine Ermüdung die durch Strophanthin behoben werden kann Dieser Befund wurde als Wirkung der Herzglykoside auf die Koppelung der Oxydation zur Phosphorylierung gedeutet, indem diesen Pharmaka

Embdensystem durch Jodacetat verhindert, zumindest für kurze Zeit, die kardiotone Wirkung ebenfalls nicht.

Dinitrophenol (DNP) trennt Oxydation und Phosphorylierung («uncoupling effect»), indem es wohl den O_2-Verbrauch stark erhöht, aber gleichzeitig die Bildung energiereicher Phosphate hemmt (*Loomis* und *Lipman*[118], *Cross* et al [33]). Nach Erzeugung dieses Stoffwechselblockes durch DNP bleibt die kardiotone Glykosidwirkung aus (*Ellis* et al [48,49]). Diese Ergebnisse zeigen, daß *der oxydative Stoffwechsel nicht eine unbedingte Voraussetzung* für die kardiotone Wirkung der Herzglykoside beim Frosch ist. Von Bedeutung ist allein, daß dem Froschherzen unter der Glykosidwirkung eine *genügende Menge energiereiches Phosphat zur Verfügung steht*. Dies führt zur Auffassung, daß *die Glykoside eher auf die Ausnützung der energiereichen Phosphate einwirken als auf deren Bereitstellung*[49, 221]. Am Warmblüterherzen fehlt die kardiotone Glykosidwirkung unter anaeroben Bedingungen. Die Befunde am Froschherzen können andere Ursachen haben. So die ausgesprochene anaerobe Energiebeschaffung (Milchsäureproduktion), weiterhin die Arbeitsleistung bei tiefer Temperatur, bei der die Energiebedürfnisse a priori erniedrigt sind. Das phosphorylierungshemmende DNP vermindert am Langendorff-Präparat die Kontraktilität des Herzmuskels, führt zur Kontraktur und bewirkt ein vollständiges Verschwinden des PC, ohne den ATP-Gehalt wesentlich zu beeinflussen (*Wollenberger* et al [228]). Die kardiotone Wirkung des Strophanthins ist nach DNP-Vergiftung des Herzens stark abgeschwächt oder fehlend, der toxische Effekt aber verstärkt, indem kleine, normalerweise nicht toxische Dosen eine Arrhythmie und Kontraktur bewirken bei gleichzeitiger Verminderung des ATP-Gehaltes[228]. *Die Wirkungslosigkeit von* Ouabain am DNP-vergifteten isolierten *Vorhof* wurde auch von anderer *Seite* bestätigt[120]. *Diese* und die früher bereits erwähnten Untersuchungen *Wollenberger*'s führten zu folgender *Hypothese der Glykosidwirkung*. Auch therapeutische Glykosiddosen erhöhen den Phosphatstoffwechsel, doch ist ein verstärkter Abbau von einer vermehrten Synthese begleitet, und der Gehalt an $\sim PO_4$ ändert sich nicht. Wird nun die Synthese dieses Phosphates durch DNP blockiert und damit das PC im Herzen herabgesetzt, so bewirken therapeutische Glykosiddosen infolge verstärkten Abbaues eine Abnahme des ATP und führen damit zu toxischen Erscheinungen am Myokard. Die Stoffwechselwirkung therapeutischer und toxischer Dosen könnte bei dieser Interpretation auf den gleichen Angriffspunkt zurückgeführt werden.

Die Untersuchungen über die Beeinflussung der ATPase-Aktivität durch die Glykoside lassen an eine gewisse Analogie zu ihrer Wirkungslosigkeit auf isolierte oxydative Enzymsysteme denken. Wie betont, ist die Integrität der Myokardzelle Voraussetzung der Glykosidwirkung. Es muß die Möglichkeit erwogen werden, daß aus demselben Grund keine sichere Wirkung der Glykoside auf die ATPase an isolierten Objekten gefunden wurde.

Fassen wir das vielseitige Material zusammen und versuchen, das derzeit Wesentliche herauszuschalen, so ergibt sich: Die Mehrzahl der Untersucher fand keine sicheren Argumente, die auf eine Wirkung der Herzglykoside für die Energiebereitstellung hinweisen. Hingegen sprechen verschiedene Befunde für eine *Förderung der Energieausnutzung durch die Glykoside. Ob es sich dabei um einen erhöhten Abbau von PC oder ATP handelt, kann höchstens vermutet werden.* Auch hier stellt sich die Frage nach Ursache und Wirkung. Ist ein Effekt der Glykoside auf den Phosphatabbau primäre Wirkung oder sekundäre Folge eines anderen Glykosideffektes? Verbessern, anders gesagt, die Glykoside die Kontraktilität infolge erhöhten Phosphatabbaues, oder fordert die erhöhte Kontraktilität resp. der ihr zugrunde liegende Glykosideffekt einen erhöhten Phosphatabbau?

5 Die kontraktilen Elemente

Unsere Kenntnisse über den Mechanismus der Muskelkontraktion basieren vor allem auf Untersuchungen, die anstreben, das kontrakt[illegible] serm [illegible] zu a[illegible] *[illegible] und Edsall*[112] brachten die Doppelbrechung von Myosinlösungen in Beziehung zu derjenigen der kontraktilen Muskelelemente. *Weber*[205] stellte aus Myosinlösungen kontraktile Eiweißfäden her. Es war insbesondere das Verdienst von *Szent Györgyi*[187], Actin zu isolieren und zu zeigen, daß Actomyosin aus Myosin und Actin zusammengesetzt ist. Bei Zusatz von ATP zum Actomyosin konnte er dieses Protein in seiner Form verändern (Superpräzipitation) und Actomyosinfäden zur Kontraktion bringen. Weiterhin entwickelte *Szent Györgyi* durch Glyzerinextraktion eine Art «Actomyosinpräparat», in welchem die histologische Struktur des Muskels erhalten bleibt und das sich nur bei Zugabe von ATP kontrahiert. Damit erscheint es möglich, eine biologische [illegible] funktion der Muskelk[illegible] strat in vitro zu re[illegible]

die Fähigkeit zukommen soll, die Phosphorylierung im Verhältnis zur Oxydation zu erhöhen (*Köhler* et al.[100]).

Man hat verschiedentlich versucht, den Angriffspunkt der Herzglykoside durch Bestimmung ihrer *intrazellulären Verteilung* zu erfassen, d. h. durch den relativen Glykosidgehalt der Mitochondrien, des Zellkerns oder der Wasserfraktion. Diese verschiedenen Fraktionen wurden durch differenziertes Zentrifugieren erhalten. Da die Resultate aber nicht einheitlich ausfallen, dürfte es noch verfrüht sein, aus diesen Untersuchungen Rückschlüsse auf den Wirkungsmechanismus der Glykoside zu ziehen[80, 188, 187].

Eine Wirkung der Herzglykoside auf die erhöhte Ausnützung der Phosphatenergie wurde wiederholt in einem Effekt auf die das ATP spaltenden Fermente gesucht. Die Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich: Es wurde zum Teil kein Einfluß der Glykoside auf die *ATPase-Aktivität* gefunden (*Langemann*[105]; *Guerra* et al.[70]; *Reiter* et al.[151]), zum Teil eine geringgradige Stimulierung (*Hegglin* et al.[83,181]; *Segre*[184]), oder eine Hemmung der durch Calcium nicht aktivierbaren Phosphatase (*Kimura* et al.[98]). Die unterschiedlichen Befunde dürften wohl auch damit in Zusammenhang gebracht werden, daß die ATPase-Spaltung mit verschiedenen Methoden durchgeführt, sowie die Wirkung auf verschiedene ATPasen geprüft wurde. Es sind mindestens zwei ATPasen bekannt: Eine wasserlösliche und eine an Myosin gebundene. Die beiden Fermente unterscheiden sich in ihrer Beeinflußbarkeit durch Calcium und Magnesium (*Szent-Györgyi*[197]). Bei Verwendung eines Gewebshomogenats ist die Zusammensetzung des Enzymgemisches nicht genau bekannt, und die Resultate können unterschiedlich ausfallen. Bei Trennung der beiden Enzyme ergibt sich, daß Ouabain in relativ hohen Konzentrationen von 10^{-5} M die ATPase-Aktivität im Nativ-Rinderherz-Extrakt (das die wasserlösliche und die Myosin-gebundene ATPase enthält) hemmt, hingegen diejenige des gewaschenen Actomyosins stimuliert (*Edman*[43,45]). Calcium kann diesen fördernden Ouabaineffekt verstärken. Beide ATPasen aus dem Skelettmuskel werden durch gleiche Ouabainkonzentrationen nicht beeinflußt. Ein Überschuß an Calcium läßt aber den gleichen Glykosideffekt wie am Herzmuskel in Erscheinung treten.

Inwieweit die viskosimetrische Messung der ATP-Actomyosin-Reaktion Aufschluß darüber gibt, ob es sich um eine spezifische Wirkung des Glykosids auf die ATPase oder auf die Reaktion «ADP–ATP» handelt, ist nicht sicher abgeklärt (*Edman*[44]). Bei Messung der ATPase-Aktivität nach *Dubois*[47] wurde keine Wirkung des k-Strophanthosids auf die ATPase-Aktivität von Meerschweinchen- und Mäuseherzen gefunden (*Langemann*[105]). Auf Grund dieser divergenten Befunde dürfte es verfrüht sein, irgendeine Parallele zwischen solcher Enzymwirkung und dem therapeutischen Effekt zu suchen.

des Myokard Actins zu beeinflussen (*Coule* et al[32]), ebenso fordert Adrenalin die Actinpolymerisation (*Straub* et al[184]) *Kuschinsky*[103] konnte den fordernden Effekt der Glykoside auf die Actinpolymerisation nicht bestatigen, auch fehlte eine Wirkung auf die «Kontraktion» des Actomyosin Gels, wie auch auf die Dissoziation und Symplexbildung von Actomyosin resp Actin und ebenso auf die ATPase-Aktivitat Dagegen ist nach *Kuschinsky* die Extrahierbarkeit des «kontraktilen» Proteins, das wahrscheinlich Actin ist, am grob zerkleinerten Muskel bei Digitoxinzugabe geringer Dieser Befund wurde als «abdichtende» Wirkung des Digitoxins erklart, weil am grob zerkleinerten Muskel die Zellverbande noch weitgehend unzerstort sind Calcium zeigt eine gleichsinnige Wirkung Am feinstzerkleinerten Muskel fand er die entgegengesetzte Wirkung Nach den Befunden von *Robb* und *Mallov*[157] verandert Ouabain gewisse physikalische Eigenschaften des Actomyosins wie z B dessen Ausbreitungsfähigkeit auf der Oberflache sowie dessen Elastizitat.

Samtliche bekannten *Eiweißfraktionen* des Herz- und Skelettmuskels *vermogen Herzglykoside in erheblichem Maße zu binden* Das Myogen des Herzmuskels, ein Albumin, bindet bedeutend mehr Glykosid als das Myosin (*Dybing* et al[41]) Anderseits wurde bei Verwendung eines radioaktiv markierten Glykosids (C^{14} Acetyldigitoxigenin) eine starke Bindung an das Actin und Myosin des Froschherzens gefunden (*Turba* et al[207]) Die Glykoside werden auch an Skelettmuskel Actomyosin gebunden (*Waser*[204]), das Verhältnis der Bindungsstarke von Actomyosin zu anderen Muskelproteinen ist dabei nicht bestimmt worden

Verschiedene Versuchsanordnungen zeigten, daß die *Herzglyko-side auch die* [illegible]
wird die dur[illegible]
sin B Faden [illegible] Digitoxinbeimischung erhöht (*Bowen*[18]) Actomyosinfaden, die durch Kompression eines Oberflachenfilms dieser Eiweißlösung erhalten wurden, zeigen nach ATP-Zugabe nicht nur eine Verkürzung sondern sie vermogen durch Hebung eines kleinen Gewichtes auch effektive Arbeit zu leisten (*Hayashi*[81]) Beimischung von Ouabain zur Actomyosinlosung verandert nicht nur gewisse physikalische Eigenschaften der aus dieser Eiweißlosung hergestellten Faden, sondern erhöht auch deren Kontraktilität Die mit Glykosid vorbehandelten Actomyosinfaden verkürzen sich nach ATP Zugabe rascher und leisten eine großere Kontraktionsarbeit als unbehandelte Diese Ouabainwirkung ist an Herz-

sermaßen um einen Modellversuch handelt, der nicht das komplette Geschehen der Muskelkontraktion wiedergibt oder erklärt. Vor allem fehlt der Erschlaffungsvorgang, der unter physiologischen Verhältnissen auf einmaligen Reiz ebenso typisch ist wie die Kontraktion. Daher ist es verständlich, daß diese Theorie der Muskelkontraktion nicht ohne Widerspruch geblieben ist.

In verschiedener Hinsicht sind Wirkungen der Herzglykoside auf die kontraktilen Proteine untersucht worden. Die *Viskosität* mehrerer Herz- und Muskeleiweißfraktionen wird durch Strophanthin nicht verändert (*Holzhausen*[95]). Hingegen fanden *Waser* et al.[203] bei Verwendung einer Actomyosinlösung aus dem Skelettmuskel, daß Herzglykoside dessen Viskosität geringgradig erniedrigen. Der Abfall ist proportional der zugefügten molaren Glykosidmenge. Weiterhin ergibt sich eine Parallelität zwischen der relativen Wirksamkeit verschiedener Glykoside auf die Viskosität der Actomyosinlösung und deren Haftfestigkeit am Herzmuskel, wie sie von *Rothlin*[162] und anderen gefunden wurde. Die Glykoside verändern aber den Viskositätsabfall nach ATP-Zusatz nicht, was auch für die ATPase-Aktivität zutrifft. Dieser Befund bestatigt die fruher von *Edman*[44] am Skelettmuskel erhobenen Resultate.

Voraussetzung für die Vereinigung von Actin und Myosin zu Actomyosin ist die Polymerisation des Actins, d.h. die Umformung der globularen in die fibrillare Eiweiß-Struktur (G–F Transformation). Geringe Konzentrationen von Herzglykosiden sollen die *G–F Transformation des Actins* aus dem Froschherzmuskel *beschleunigen*, wogegen selbst höchste Dosen keinen Einfluß auf die Polymerisation des Skelettmuskel-Actins ausüben (*Horvath* et al.[96]). Auch Calcium fördert die Polymerisation von Actin (*Feuer* et al.[51]). Eine Deaminase kann die Polymerisation des Actins durch eine deaminisierende Wirkung auf das ATP verhindern (*Snellman* et al.[192]). Neben der direkten polymerisationsfördernden Wirkung des Glykosids wurde auch ein Hemmeffekt der Glykoside auf diese Deaminase beschrieben[191, 192]. Die Anwesenheit einer ATP-Deaminase in Actinpräparaten konnte jedoch nicht bestatigt werden. Es wurde nur eine Adenylsäure-Deaminase gefunden[104]. *Wollenberger*[231] konnte den Polymerisationseffekt der Glykoside auf das Actin ebenfalls nachweisen, bezeichnet ihn aber als *unspezifisch*. Denn stark herzwirksame Glykoside sind diesbezüglich nicht wirksamer als kardial unwirksame Glykoside (z.B. Hexahydroscillaren A). Auch Cortison erhöht die Polymerisation des Skelettmuskel-Actins, ohne diejenige

deutung zukommen, wenn die charakteristische und spezifische Glykosidwirkung auf die Atmung des Herzschnittes nur durch einen Angriffspunkt der Glykoside am kontraktilen Protein erklärt werden müßte. Alle bisher beschriebenen *spezifischen* Glykosideffekte sind an die Integrität der Zelle gebunden. Man muß sich daher fragen, ob der Effekt dieser Pharmaka auf die kontraktilen Proteine in dieser Beziehung eine Ausnahme bildet, oder ob dieser auch am Herzen in vivo nachweisbar ist. Von besonderer Bedeutung sind deshalb Untersuchungen, wie sie von *Bing*[144] eingeschlagen wurden und die zeigen sollen, ob bei Vorbehandlung des schlagenden intakten Herzens mit therapeutischen Glykosiddosen die Reaktivität des Actomyosinkomplexes in irgendeiner Weise verändert ist. Dieser erste Versuch ist allerdings negativ ausgefallen, doch schließt er nicht aus, daß unter anderen Versuchsbedingungen durch Vorbehandlung mit Glykosiden in vivo eine Beeinflussung des Actomyosinkomplexes nachgewiesen werden kann.

6. Erregungsprozeß, Kontraktion und Ionenverschiebung

Der auslösende Faktor der Muskelkontraktion ist der Erregungsvorgang. Er spiegelt sich in nachweisbaren elektrischen Veränderungen des Gewebes und der Zelle wider. Die experimentelle Klärung des *Kationenaustausches während der Erregung der Nerven* verdanken wir der *Hodgkin*schen Arbeitsgruppe. Es würde den Rahmen der vorliegenden Arbeit weit überschreiten, auf diese neuen Ergebnisse und Erkenntnisse näher einzugehen, wir verweisen auf die entsprechende Literatur (*Hodgkin*[88]). Diese Untersuchungen wurden zum großen Teil an der Riesennervenfaser des Tintenfisches ausgeführt und ergaben, kurz gefaßt, folgendes Resultat: Die Membran der Nervenzelle weist eine elektrische Spannung, das Ruhepotential, auf, dessen Ursache in einer ungleichen Verteilung des Na^+ und des K^+ inner- und außerhalb der Zelle liegt. Einem hohen intrazellulären K^+-Gehalt steht ein hoher extrazellularer Na^+-Gehalt gegenüber. Die die Erregung einleitende Depolarisation macht die Membran für Na^+ hochgradig, aber kurzdauernd durchlässig. Infolge des Konzentrationsgefälles kommt es zum Na^+-Einstrom und zur Potentialumkehr. In dieser Phase beginnt der Auswärtsstrom des K^+, während die Na^+-Permeabilität wieder abnimmt. In der Erholungsphase bilden sich diese Vorgänge wieder zurück, indem Na^+ aus der

actomyosinpraparaten ausgesprochener als an solchen aus dem Skelettmuskel (*Robb* und *Mallov*[125, 157]) Durch Glyzerinextraktion von Herz- und Skelettmuskelstreifen erhalt man Muskelpraparate, deren histologische Struktur erhalten ist, die aber nicht mehr auf elektrische und Acetylcholin Stimulation reagieren Diese Streifen kontrahieren sich jedoch bei Zugabe von ATP in einer isotonischen Kaliumlosung (*Szent Gyorgyi*[197], *Taeschler* et al[198]) Digitoxinbeimischung verandert die Kontraktilitat solcher extrahierter Skelettmuskelstreifen nicht (*Korey*[107]) Auch bei Vorbehandlung der Versuchstiere in vivo mit Lanatosid C und nachtraglicher Zugabe dieses Glykosids zu den aus diesen Herzen hergestellten, extrahierten Muskelpraparaten ist die durch ATP hervorgerufene Kontraktion nicht beeinflußt Die Arbeitsleistung, die Kontraktionsgeschwindigkeit und das Langs Spannungsdiagramm der Streifen sind unverandert (*Stutz* et al[196]) In beiden Versuchsanordnungen wurde der Einfluß der Glykoside in calciumfreier isotonischer Kaliumlosung gepruft Neuere Befunde von *Edman*[46, 47] zeigen, daß Ouabain oder Calcium allein die ATP Kontraktion von extrahierten Skelettmuskelstreifen nicht erhohen, daß aber *bei gleichzeitiger Zugabe von Calcium und Ouabain* die Kontraktionsgroße um 33% verstarkt ist Die Anwesenheit von Calcium scheint somit eine notwendige Voraussetzung zu sein, den Glykosideffekt an diesem Muskelpraparat auszulosen

Die meisten der eben zitierten Untersuchungsbefunde ergaben, daß *die Glykoside in irgendeiner Weise mit dem Actomyosinkomplex interferieren*, sei es durch Bindung des Glykosids an diese Proteine, sei es durch Veranderung gewisser physikalischer Eigenschaften oder der durch ATP hervorgerufenen Kontraktion *Dabei erhebt sich die Frage, ob die an den kontraktilen Proteinen beobachteten Wirkungen zusammen hangen und Ausdruck eines einzigen spezifischen Effektes der Glykoside auf die kontraktilen Proteine sind* Nur einige Autoren treten auf die Frage der Spezifitat dieser Herzglykosidwirkung ein Der Polymerisations effekt der Herzglykoside dürfte kaum spezifisch sein[231], ebenso wird aber auch die Kontraktilitat von Actomyosinfaden durch nichtkardioton wirksame Stoffe, wie Histamin, Alkohol etc, erhoht (*Robb*[158]) Solche Resultate müssen jedoch einen Angriffspunkt der Glykoside an den Muskelproteinen nicht unbedingt ausschließen, denn der kardiale Glykosideffekt kann komplexer Natur sein und eventuell erst durch Integration der Wirkungen am Actomyosinkomplex, im Intermediarstoffwechsel und am Ionentransport der Membran zustande kommen Einer solchen Auffassung dürfte Be-

muß der Glykoside, denn auch hier stellt sich die gleiche Alternative Beeinflussen diese Pharmaka den Actomyosinkomplex oder den Ionenaustausch?

Über die physiologische Rolle des Ca^{++} beim muskulären Erregungs und Kontraktionsprozeß sowie über seine Bedeutung beim K^{+}- und Na^{+} Austausch ist uns weniger Sicheres bekannt Wir wissen seit den Untersuchungen von *Ringer*[158] nur, daß Ca^{++} ein unerläßlicher Faktor für die normale Herzmuskeltätigkeit ist. Veränderung der optimalen Calciumkonzentration modifiziert die Herzfunktion

Da die Erregung und der Ionenaustausch eng mit den energetischen Prozessen und dem Zellstoffwechsel verknüpft sind, hat eine Übersicht über die Glykosidwirkung auf den Myokardstoffwechsel auch diese Seite zu berücksichtigen Es steht heute außer Zweifel, daß *die Herzglykoside eine Wirkung auf den Erregungsvorgang ausüben* Es soll hier nicht näher auf diese spezielle Wirkung der Glykoside eingegangen, sondern nur kurz daran erinnert werden, daß die Glykoside das *Aktionspotential* der Myokardzelle im Sinne einer Verkürzung der Repolarisationsphase beeinflussen (*Woodbury* und *Hecht*[234]) Diese Glykosidwirkung auf das Aktionspotential ist nicht auswaschbar (*Stutz* et al [196]) Die typischen *EKG Veränderungen* bestehen in einer Verlängerung der Überleitungszeit vom Vorhof zur Kammer (PQ), einer Verkürzung der QT Distanz und ferner in einem partiellen oder totalen Block Bei gleichzeitiger Wirkung auf die Refraktärperiode und die Erregbarkeit resultiert das vielfältige Bild von heterotypen Rhythmen, Bigeminie, Tachysystolie und letztlich Kammerflimmern (*Rothlin* et al [162]) Die Bedeutung dieser durch die Herzglykoside hervorgerufenen Veränderungen im bioelektrischen Geschehen des Erregungs- und Kontraktionsprozesses und ihrer Beziehung zur Wirkung dieser Pharmaka auf die Herzdynamik und auf den Myokardstoffwechsel ist heute noch unklar Mannigfaltig sind die Untersuchungen über *den Einfluß des Ionenmilieus auf die Glykosidwirkung*

a) Calcium

Die Versuche von *Clark*[31] und von *Loewi*[116 117] zeigten, daß das *Calcium* einen bedeutenden Einfluß auf die Wirkung der Herzglykoside ausübt Die fehlende Glykosidwirkung am Froschherzen in Ca freier Ringerlösung veranlaßte *Loewi* zu folgender Hypothese Die Herzglykoside besitzen keine direkte Wirkung auf die Herzmuskelkontraktion, sondern sie sensibilisieren das Myokard für Cal

Zelle herausbefördert und K^+ eingepumpt wird Da diese Austauschvorgänge entgegen dem Diffusionsgefälle verlaufen, erfordern sie eine aktive metabolische Zelleistung, die als Na- und K-Pumpe bezeichnet wird Genaue Kenntnisse über den Mechanismus der Pumpe fehlen zur Zeit Wir wissen nur, daß sie durch das phosphory- [illegible] lb ener- [illegible] wie bei der Nervenerregung spielen sich auch *bei der Muskelkontraktion* ab Die Ergebnisse dieser Untersuchungen hat kürzlich *Fleckenstein*[55] zusammengefaßt Bei jeder Muskelverkürzung oder -kontraktion tritt Kalium aus der Zelle aus Das Ausmaß dieser Kaliumabgabe verlauft ungefähr parallel dem Grade der Verkürzung Bei der *reversiblen* Muskelkontraktion oder -kontraktur wird dieser Verlust durch einen Einstrom von Natrium kompensiert Die Rückresorption von K^+ und das Austreiben von Na^+ in der Erholungsphase erfolgt gegen das Diffusionsgefälle und benötigt daher osmotische Energie Dieser Befund besagt, daß die Ionenverschiebungen mit starken Energieverschiebungen gekoppelt sind und daß deshalb die Kaliumspeicherung in der Zelle mit einer bedeutenden Energieaufladung einhergeht Diesem physikalisch chemischen Energiespeicher stellt *Fleckenstein* die bekannten chemischen Energiespeicher zur Seite (energiereiche Phosphate etc) Die vom Muskel gestapelte osmotische Energiemenge dürfte nach theoretischen Berechnungen wesentlich höher sein als die aus der ATP—ADP-Spaltung resultierende und liegt absolut in der Größenordnung der vom Herzen pro Systole geleisteten Arbeit Solche Berechnungen wurden an Schildkrötenherzen durchgeführt (*Wilde* und *O'Brien*[218]) Die Depolarisation der Membran ist eng mit der Verkürzung des Muskels gekoppelt, während die Relaxation des Muskels aus der Kontraktion von den oxydativen Stoffwechselvorgängen und insbesondere von der Bereitstellung energiereicher Phosphate abhängt Daraus leitet *Fleckenstein*[55] die Alternative ab, daß die *Spaltung der energiereichen Phosphate und insbesondere des ATP entweder die direkte unmittelbare Energiequelle für die Actomyosinkontraktion sei oder für die Membranaufladung gebraucht werde, die bei ihrer Entladung ihrerseits die Energie zur Actomyosinkontraktion liefert* Der ATP-Theorie der Muskelkontraktion von *Szent Györgyi*[197] wird damit eine Ionen-Theorie gegenübergestellt Es ist jedoch verfrüht, eine der Alternativen mit Sicherheit anzunehmen, da für beide gewisse Argumente sprechen Die beiden Theorien der Muskelkontraktion haben aber ihre Bedeutung für den Wirkungsmechanis-

toxische, sondern auch die therapeutische, *kardiotone Glykosidwirkung* am Froschherzen und am isolierten Vorhof wird durch Calciumzugabe *verstarkt* (*Wilbrandt* et al [215]) *Salter* et al [169, 170, 171] finden diesbezüglich am isolierten Froschherzen einen *quantitativen Synergismus* Wird die Kontraktionskraft des Froschherzens durch einen definierten Calciumentzug vermindert, so kann die Herzkraft durch eine bestimmte Glykosidmenge wieder normalisiert werden Diese Beziehung von Calciummangel zu Glykosidzugabe verläuft linear über einen weiten Dosenbereich (*Salter* et al [169, 170, 171]) Ein bestimmtes Glykosid kann somit bezüglich seiner inotropen Wirkungsintensität charakterisiert werden durch die Zahl von Calciumionen, die es substituieren kann Glykoside und Calcium beeinflussen auch die Kaliumwirkung auf das Herz quantitativ gleichsinnig[171] Auf Grund dieser Versuche kann die inotrope Wirkung des K^+, Ca^{++} und des Glykosids am Froschherzen als Normogramm aufgezeichnet werden, und bei Kenntnis der Konzentration der drei Stoffe ist die Kontraktionsamplitude des Herzens aus diesem Normogramm ersichtlich[171] Auch die Glykosidwirkung auf das EKG des isolierten Froschherzens wird durch Ca^{++} verstärkt im Sinne einer weiteren Verkürzung der elektrischen Systole und einer Begünstigung des Ventrikelautomatismus (*Baker* et al [7, 8])

Bei *Calciumverminderung* in der Ringerlosung konnen *gewisse Glykosideffekte gehemmt* resp ruckgangig gemacht werden Z B die inotrope Wirkung am Vorhof und am Froschherzen und die Glykosidkontraktur des Frosch- oder des Langendorff Herzens[8, 115] Calciummangel andert auch den Repolarisationsverlauf der Herzmuskelzelle des Frosches Diese Veranderung des Aktionspotentials kann durch [illegible] 1) *Das* [illegible] bildet [illegible] ein komplexes Salz, das im neutralen und sauren pH-Bereich nicht dissoziiert (*Schwarzenbach* et al [181]), weshalb durch Verabreichung von NaEDTA am Herz-Lungen Praparat (HLP) und am Tier in vivo [illegible] (*Rothlin* et al [163]) D[illegible] storungen konnen [illegible] stens vorubergehen[illegible]) Die Wirkung des NaEDTA am Ganztier ist nur sehr kurzdauernd, weil bei Senkung des Calciumspiegels durch den Komplexbildner vom Korper rasch Calcium mobilisiert wird Auch ist die negativ inotrope Wirkung des NaEDTA am HLP ausgesprochener als seine Wirkung auf

cium, so daß ein normaler Calciumgehalt so wirkt wie eine hohe Calciumkonzentration Diese Hypothese kann allerdings nicht das ganze Wirkungsspektrum der Glykoside erklären, weshalb dem Glykosid noch ein weiterer spezifischer Einfluß auf das Herz zugeschrieben wird (*Blumenfeld* und *Loewi*[14]) Die *Loewi*'sche Auffassung wurde mehrmals angefochten, weil eine kardiotone Glykosidwirkung ebenfalls in Ca-freier Ringerlösung gefunden wurde (*Fischer*[53], *Mandelstamm*[126]) Calcium beeinflußte in diesen Versuchen den Verlauf der Glykosidvergiftung nicht, weshalb die Glykosidwirkung sich unabhängig von der des Calciums zu vollziehen schien Das mit Glykosid behandelte *Herz ist nicht ausschließlich gegen Calcium* sensibilisiert, auch andere Stoffe verstärken dessen Kontrakturneigung (*Fischer*[53]) Unbestritten ist hingegen, daß *Calcium am Herzen eine den Glykosiden sehr ähnliche Wirkung entfaltet*, und eine Vielzahl von Autoren beschreiben eine *Verstärkung der toxischen und letalen Herzglykosidwirkung durch Calcium* (Allein *Nahum* und *Hoff*[144] bezweifeln einen additiven Effekt dieser beiden Wirkstoffe am intakten Kaninchenherzen) Die Verstärkung des Glykosideffektes durch Calcium zeigt sich am Froschherzen, am isolierten Langendorff-Präparat und am Herz-Lungen-Präparat (*Nyiri* und *Dubois*[146], *Wiechmann*[208], *Baker* et al [6], *Baker*[5]) Die mittlere letale Dosis eines Calcium Glykosidgemisches bei der Maus ist geringer als die der Einzelkomponenten (*Tarail* et al [199]) Eine quantitative Beziehung kann insofern festgelegt werden, als mit steigenden Dosen von Calcium die Dosis letalis des Ouabains abfällt[5] Es wurde auch versucht, die Beziehung des Calciums und der Glykoside als additive (*Lieberman*[111], *McGuigan* et al [131], *Mandelstamm*[126]), als partiell additive (*Smith* et al [189]) und als synergistische Wirkung zu bezeichnen (*Gold* et al [60, 61], *Billigheimer*[12], *Schuntermann*[180]) Eine solche Differenzierung ist allerdings mit einer gewissen Vorsicht zu beurteilen, weil Versuchsbedingungen und Terminologie nicht einheitlich sind Calcium zeichnet sich durch eine relativ kurzdauernde, aber rasch einsetzende Wirkung aus, während die des Glykosids langsam und zunehmend einsetzt und lange anhält Damit ist die Beziehung von Calcium zum Glykosid stark abhängig von der Art der Verabreichung (Vorbehandlung, simultane Applikation etc), sowie von der Geschwindigkeit der Injektion (*McGuigan* et al [131], *Lieberman*[114]) Am embryonalen Entenherzen war die Wirkung des Calciums jedoch verschieden von der der Glykoside, und ein Synergismus von Calcium und Glykosid konnte nicht nachgewiesen werden (*Friedman* et al [57]) Nicht nur die

Auf Grund dieser Versuche stellte *Salter* das Postulat der K Ca-Relation für die Inotropie des Herzmuskels in Frage Am Papillarmuskel der Katze beeinflußt ein unterschiedlicher Kaliumgehalt (3,5–8,5 mMol) die positiv inotrope Glykosidwirkung nicht, wohl aber wird das Auftreten von toxischen Erscheinungen (Arrhythmie) durch höhere Kaliumkonzentrationen gehemmt Daraus wurde die Schlußfolgerung gezogen, daß das Kalium wohl eine Rolle spielt im Arrhythmiephänomen, nicht aber direkt beteiligt ist an der inotropen Wirkung (*Green* et al [65], *Garb*[39]) (Die inotrope Wirkung des Calciums ist dagegen auch am Papillarmuskel nachweisbar[65]) Wird dagegen die kardiotone Glykosidwirkung am Froschherzen und am isolierten Vorhof ausgedrückt als Quotient der Wirkung von Strophanthosid im modifizierten Ionenmilieu und der Summe der Wirkungen von Strophanthosid und Ionenänderung selbst, so ergibt sich, daß Kaliummangel sowie Calciumüberschuß die Glykosidinotropie verstärken, Kaliumüberschuß sowie Calciummangel sie aber abschwächen (*Wilbrandt* et al [215]) Die Kaliumeffekte sind stärker als die des Calciums Der Kaliummangel kann wie der Calciumüberschuß selbst glykosidähnlich wirken[215]

Es wurde am Menschen und am Tier wiederholt gezeigt, daß ein *Kaliummangel* ...

Kalium ...

A V Blo...

...chung früher in Erscheinung (*Friedman* et al [56]) Ebenso verkürzt ein Kaliummangel die Stillstandszeit des Langendorff-Herzens nach Ouabain (*Baker*[5]) Auch beim Menschen konnte gezeigt werden, daß eine Verminderung des Kaliumgehaltes infolge Diurese, Unterernährung, Dialyse mit künstlicher Niere etc die toxischen Glykosideffekte früher und bei niedrigeren Dosen in Erscheinung treten läßt, diese Wirkung ist reversibel (*Lown* et al [121 122 123]) Andererseits *hemmt ein Kaliumüberschuß die toxischen Glykosideffekte* am Hunde HLP (*Burstein* et al [9]), am Langendorff-Herzen (*Baker*[5]), sowie beim intakten Meerschweinchen (*Hazard* et al [80]) Auch die letale Glykosiddosis wird durch gleichzeitige Kaliumverabreichung erhöht, wogegen aber die Brechwirkung der Glykoside nicht beeinflußt wird[5] Eine gleiche Hemmwirkung der Glykoside durch Kaliumzugabe wird auch am embryonalen Entst...

allein durch d...

dern Kalium ... depressive Eigenwirkung (*Friedman* et al [56])

die Glykosidarrhythmie (*Rothlin*[165]) Weiterhin kommt dem NaEDTA auch eine eigene und von der Calciumbindung unabhängige, depressive Wirkung auf die Herzdynamik zu, so daß eine Hemmung der toxischen Glykosideffekte nicht allein die Folge des Calciumentzuges ist (*Rothlin*[165]) K-EDTA hemmt die Glykosidarrhythmie wesentlich stärker als NaEDTA, wobei die freigewordene Kaliummenge aus dem Komplexon allein keine Hemmwirkung ausübt (*Smith* et al [190])

Der Wirkungsmechanismus des Calciums resp des Synergismus Ca^{++} plus Glykosid ist nicht bekannt Es wurde die Vermutung geäußert, daß bei dem durch Ca-Mangel geschädigten Herzen auch der Ionenaustausch an dessen Membran verändert ist (*Trautwein* et al [201]) Calcium wirkt nun aber gerade gegensinnig zu den Glykosiden auf den normalen Kaliumaustritt aus dem Muskel in vitro, indem durch Ca^{++} der Kaliumaustritt gebremst wird (*Goßweiler* et al [63]) Es wurde auch angenommen, daß Veränderungen des extrazellulären Calciums Verschiebungen im intrazellulären Ca^{++} verursachen, die über den Ca-Einfluß auf die ATPase-Aktivität die Kontraktilität des Actomyosins beeinflussen können (*Wilbrandt*[217]) *Schuntermann*[180] äußert die Vermutung, daß der Synergismus von Ca^{++} und Glykosid sich im Gewebe selbst resp im Ionenmilieu des Erfolgsorgans abspielt, da der Calciumgehalt des insuffizienten und glykosidempfindlichen Herzens erhöht ist und weil Parathormon, das die Ca^{++} Bindung im Gewebe beeinflußt, die Glykosidempfindlichkeit erhöht

b) Kalium

Wie schon *Clark*[31] und *Loewi*[116 117] zeigten, wird die Glykosidwirkung *nicht nur durch Calcium, sondern auch – im entgegengesetzten Sinne – durch Kalium beeinflußt* Dieser Effekt bezog sich auf die toxische Wirkung der Glykoside Bei der Untersuchung der Wirkung der Herzglykoside bei verschiedenem Kaliumgehalt ist zu *differenzieren*, ob es sich um eine *kardiotone*, positiv inotrope Wirkung handelt oder um einen *toxisch arrhythmischen Glykosideffekt* Nach *Salter* et al [171] ist die Kontraktilität des Froschherzens am größten bei 4,8 mMol Kalium, höhere und geringere Konzentrationen vermindern die Kontraktilität Calciumzugabe erhöht jeweils die Kontraktionsamplitude, ändert aber das qualitative Bild der wechselnden Kaliumkonzentration nicht, denn die Kontraktionsamplitude zeigt immer noch in gleicher Weise ihren Gipfelpunkt bei 4,8 mMol Kalium

Auf Grund dieser Versuche stellte *Salter* das Postulat der K Ca-Relation für die Inotropie des Herzmuskels in Frage Am Papillarmuskel der Katze beeinflußt ein unterschiedlicher Kaliumgehalt (3,5–8,5 mMol) die positiv inotrope Glykosidwirkung nicht, wohl aber wird das Auftreten von toxischen Erscheinungen (Arrhythmie) durch hohere Kaliumkonzentrationen gehemmt Daraus wurde die Schlußfolgerung gezogen, daß das Kalium wohl eine Rolle spielt im Arrhythmiephanomen, nicht aber direkt beteiligt ist an der inotropen Wirkung (*Green* et al [65], *Garb* [89]) (Die inotrope Wirkung des Calciums ist dagegen auch am Papillarmuskel nachweisbar [65]) Wird dagegen die kardiotone Glykosidwirkung am Froschherzen und am isolierten Vorhof ausgedrückt als Quotient der Wirkung von Strophanthosid im modifizierten Ionenmilieu und der Summe der Wirkungen von Strophanthosid und Ionenänderung selbst, so ergibt sich, daß Kaliummangel sowie Calciumüberschuß die Glykosidinotropie verstarken, Kaliumüberschuß sowie Calciummangel sie aber abschwachen (*Wilbrandt* et al [215]) Die Kaliumeffekte sind stärker als die des Calciums Der Kaliummangel kann wie der Calciumüberschuß selbst glykosidähnlich wirken [215]

Es wurde am Menschen und am Tier wiederholt gezeigt, daß ein *Kaliummangel die toxischen Glykosideffekte verstarkt* Bei erniedrigtem Kaliumgehalt der Perfusionslosung treten Rhythmusstorungen und A-V-Block am embryonalen Entenherzen nach Glykosidverabreichung früher in Erscheinung (*Friedman* et al [66]) Ebenso verkürzt ein Kaliummangel die Stillstandszeit des Langendorff Herzens nach Ouabain (*Baker* [3]) Auch beim Menschen konnte *gezeigt werden*, daß eine Verminderung des Kaliumgehaltes infolge Diurese, Unterernährung, Dialyse mit künstlicher Niere etc die toxischen Glykosideffekte früher und bei niedrigeren Dosen in Erscheinung treten [illegible]

[illegible]

schwe [illegible]

durch [illegible] ...erabreichung erhoht, wogegen aber die Brechwirkung der Glykoside nicht beeinflußt wird [3] Eine gleiche Hemmwirkung der Glykoside durch Kaliumzugabe [illegible]

[illegible] ...kardiodepressive Eigenwirkung (*Friedman* et al [66])

Der antiarrhythmische Effekt des Kaliums bei Glykosidintoxikation zeigt sich auch beim Menschen. Die therapeutische Brauchbarkeit wurde des oftern in Frage gestellt (*Hazard* et al.[82]; *Enselberg* et al.[50]; *Lown* et al.[121, 122, 123]; *Brown* et al.[20]; *Sampson* et al.[172]). Andere Arrhythmien sollen durch Kalium nicht beeinflußt werden (*Lown* et al.[122, 123]). Wenn gewisse toxische Glykosideffekte durch Kaliumüberschuß gehemmt oder abgeschwacht werden konnen, so kann andererseits die Glykosidkontraktur des isolierten Froschherzens auch durch Perfusion mit kalium*freiem* Ringer rascher behoben und damit die normale Kontraktilitat wiederhergestellt werden (*Scarinci*[175]).

Kalium beeinflußt nicht nur die Glykosidwirkung, sondern auch der umgekehrte Effekt wurde beobachtet, indem die Kaliumkontraktion des Skelettmuskels durch Digitoxin verstarkt wird (*Torda* und *Wolff*[200]). Am Froschrectus wurde dieser Effekt allerdings nicht beobachtet (*Mazella*[132]) Auch die kardiodepressive Wirkung des Kaliums auf das Froschherz wird durch Ouabain potenziert (*Sedef*[188])

c) Ionenaustausch

Als *Calhoun* und *Harrison*[24] eine *Verminderung des Kaliumgehaltes im Herzen nach Verabreichung von Glykosiden* nachwiesen und *Cattell* et al.[26, 27] auf den *erhöhten Kaliumaustritt* aus dem Skelettmuskel nach Strophanthus aufmerksam machten, wurde der Wirkung der Glykoside auf den Ionentransport eine neue Bedeutung beigemessen. Diese Befunde wurden wiederholt bestatigt, und es zeigte sich, daß die Glykoside den Kaliumaustritt am aktiven Herz- und Skelettmuskel fördern (*Wood* und *Moe*[233]; *Orabona* et al.[147]; *Sherrod*[186]; *Schatzmann* et al.[177]; *Hagen*[74]; *Friedman* et al.[56]; *Holland* et al.[93]). Wenn diese Befunde im toxischen Dosenbereich ziemlich übereinstimmend sind, so weichen jene nach therapeutischen Dosen voneinander ab Am HLP und am intakten Hund kommt es wahrscheinlich zu einer geringen Senkung des Kaliumgehaltes (*Wood* und *Moe*[233]; *Calhoun* et al.[24]), bei der Katze und am isolierten Schildkrotenherzstreifen resultiert keine Veranderung (*Wedd*[206]). In anderen Versuchen am intakten Katzenherzen und am Langendorff-Praparat nahm der Kaliumgehalt sogar zu (*Boyer* und *Poindexter*[17]; *Hagen*[74]). Nach *Holland* et al.[93] konnen niedere Konzentrationen von Lanatosid C den spontanen Kaliumverlust des isolierten Herzens hemmen, wahrend hohere Konzentrationen diesen eindeutig verstarken.

der Zelle wird am embryonalen

nach Lanatos d C parallel mit einer erhöhten Kaliumabgabe aus dem Muskel Beide Effekte werden durch Erhöhung des Kaliumgehaltes in der Perfusionslösung gehemmt und durch Abnahme der Kaliumkonzentration verstärkt (*Holland* et al [86]) Na^{+} Mangel in der Perfusionslösung hebt ebenfalls den K^{+} Verlust nach dem Glykosid auf[88]

Herzglykoside sowie Aglukone bewirken eine *Hemmung des aktiven Kationentransportes* durch die Erythrozytenmembran Da dabei weder die Atmung noch die Glykolyse vermindert ist, dürfte es sich bei dieser Bremsung der Na K-Pumpe nicht um eine blockierende Wirkung auf die Energiebereitstellung handeln (*Schatzmann*[176]) Diese Hemmung des Kaliumeintrittes und des Natriumaustrittes an Erythrozyten wurde bestätigt, weiterhin konnte gezeigt werden, daß dieser Effekt spezifisch den Herzglykosiden und Aglukonen zukommt, nicht aber anderen kardioton wirksamen Stoffen wie Protoveratrin, Adrenalin, Veratridin etc (*Kahn* et al [87]) Auch am Froschsartorius hemmt Ouabain den aktiven Na-Transport (*Matchett* et al [123])

Die Zunahme des Kaliumverlustes unter der k-Strophanthin-Einwirkung zeigt sich nach *Schatzmann* und *Witt*[177, 214] nur am ruhenden, nicht aber am kontrahierenden Skelettmuskel, bei dem die spontane Kaliumabgabe im Vergleich zum ruhenden Muskel erhöht ist Verdoppelung der Reizfrequenz verändert den Kaliumaustritt nicht Wenn bei niederer Reizfrequenz der Kaliumverlust des Muskels durch das Glykosid nicht beeinflußt wird, so vermag bei hoherer Reizfrequenz eine gleiche Strophanthinkonzentration den Kalium- [illegible] Kaliumaustritt aus dem kontrahierenden Skelettmuskel erhöht. Strophanthin vermindert auch in dieser Versuchsanordnung den Kaliumaustritt des Muskels Diese Befunde führten zur Annahme, daß das Glykosid am ruhenden Muskel den Kaliumeintritt hemmt, aber zusätzl[illegible] periode auch den K[illegible]

Es ergibt sich [illegible] Versuchen am schlagenden Herzen, indem die Herzglykoside auch die durch niedere DNP Dosen hervorgerufene Insuffizienz beheben[68, 100, 144] und weiterhin der *kardiale Glykosideffekt von der Kontraktionsfrequenz des Muskels abhängt* Nach *Weizsäcker*[209] ist der toxische Glykosideffekt direkt proportional zur Herzfrequenz Wird die Glykosidwirkung ausgedrückt als prozentuale Zunahme der Spannungsleistung des elektrisch gereizten Frosch[illegible] so hängt bei gleicher E[illegible]

Der antiarrhythmische Effekt des Kaliums bei Glykosidintoxikation zeigt sich auch beim Menschen. Die therapeutische Brauchbarkeit wurde des oftern in Frage gestellt (*Hazard* et al.[82]; *Enselberg* et al.[50]; *Lown* et al.[121,122,123]; *Brown* et al.[20]; *Sampson* et al.[172]). Andere Arrhythmien sollen durch Kalium nicht beeinflußt werden (*Lown* et al.[122,123]). Wenn gewisse toxische Glykosideffekte durch Kaliumüberschuß gehemmt oder abgeschwacht werden konnen, so kann andererseits die Glykosidkontraktur des isolierten Froschherzens auch durch Perfusion mit kalium*freiem* Ringer rascher behoben und damit die normale Kontraktilitat wiederhergestellt werden (*Scarinci*[175]).

Kalium beeinflußt nicht nur die Glykosidwirkung, sondern auch der umgekehrte [illegible]
auf das Froschherz wird durch Ouabain potenziert (*Sedef*[182])

c) Ionenaustausch

Als *Calhoun* und *Harrison*[21] eine *Verminderung des Kaliumgehaltes im Herzen nach Verabreichung von Glykosiden* nachwiesen und *Cattell* et al.[26,27] auf den *erhöhten Kaliumaustritt* aus dem Skelettmuskel nach Strophanthus aufmerksam machten, wurde der Wirkung der Glykoside auf den Ionentransport eine neue Bedeutung beigemessen. Diese Befunde wurden wiederholt bestatigt, und es zeigte sich, daß die Glykoside den Kaliumaustritt am aktiven Herz- und Skelettmuskel fördern (*Wood* und *Moe*[233]; *Orabona* et al.[147]; *Sherrod*[186]; *Schatzmann* et al.[177]; *Hagen*[74]; *Friedman* et al.[56]; *Holland* et al.[93]). Wenn diese Befunde im toxischen Dosenbereich ziemlich übereinstimmend sind, so weichen jene nach therapeutischen Dosen voneinander ab. Am HLP und am intakten Hund kommt es wahrscheinlich zu einer geringen Senkung des Kaliumgehaltes (*Wood* und *Moe*[233]; *Calhoun* et al.[21]), bei der Katze und am isolierten Schildkrotenherzstreifen resultiert keine Veranderung (*Wedd*[206]). In anderen Versuchen am intakten Katzenherzen und am Langendorff-Praparat nahm der Kaliumgehalt sogar zu (*Boyer* und *Poindexter*[17]; *Hagen*[74]). Nach *Holland* et al.[93] konnen niedere Konzentrationen von Lanatosid C den spontanen Kaliumverlust des isolierten Herzens hemmen, wahrend hohere Konzentrationen diesen eindeutig verstarken.

[illegible] der Zelle wird am embryonalen [illegible] rhindert (*Friedman* [illegible] rleitungsstorungen

und die Glykoside ihre kardiotone Wirkung dadurch ausüben, daß sie die ungünstige Kaliumanhäufung im Zellinnern verhindern resp rückgängig machen (Nach den Versuchen von *Holland* et al [illegible] wird der Kaliumverlust der Herzmuskelzelle durch Natrium ersetzt, gleichgultig ob die Kaliumabnahme spontan oder infolge einer Glykosideinwirkung auftritt)

Das Treppenphanomen des Froschherzens wird durch *Calcium* in gleicher Weise gehemmt wie durch die Herzglykoside und den Kaliummangel, Veranderungen der Calciumkonzentration wirken diesbezüglich wesentlich starker als gleich große Veränderungen der Kaliumkonzentration (*Moulin* und *Wilbrandt*[139])

Diese interessanten Versuchsbedingungen erlauben sicherlich einen weiteren Einblick in den Wirkungsmechanismus der Herzglykoside Die Beeinflussung des Treppenphänomens durch jede dieser Substanzen, Glykosid, Ca^{++}, Desoxycorticosteron, Serum, K^{+} Mangel, geht parallel mit ihrer positiv inotropen Wirkung am Froschherzen (*Hajdu* et al [75]) Da Calcium und die Glykoside am Treppenphanomen des Froschherzens gleichartig wirken, erhebt sich die Frage, ob Calcium in dieser Versuchsanordnung ebenfalls zu einer Abnahme des intrazellularen Kaliums führt Am Skelettmuskel wurde eine solche Wirkung nicht beobachtet (*Goßweiler* et al [63]) *Wilbrandt*[216, 217] erwog auf Grund seiner Versuche eher eine *Wirkung des Herzglykosids auf den Calciumtransport* an der Zellmembran als auf deren K Austausch Um diese Hypothese zu prüfen, wurde ein Froschventrikel einer Ringerlosung mit achtfachem Calciumgehalt ausgesetzt, wobei ein Teil dieses Calciums markiert war als radioaktives Ca^{45} In einigen Versuchen wurden die Tiere auch durch s c Injektion von Ca^{45} vorbehandelt Nach Ersatz dieser calciumreichen Losung durch normalen Ringer wurde der Austritt von Ca^{45} aus dem Muskel in die Ringerlosung gemessen *k-Strophanthosid vermindert die Austrittsgeschwindigkeit des Ca^{++} um 71% Es besteht somit auch ein Einfluß der Glykoside auf den Calciumd[illegible]rchtritt durch die* [illegible]

[illegible] -tiert, daß die [illegible] an der Zell[illegible]

der Calciumk[illegible]

myosins infol[illegible] auf die ATPase Aktivitat verändern

Die Frage bleibt allerdings noch offen, ob die Calciumwirkung auf das Treppenphanomen nicht ebenfalls infolge einer Beeinflussung des Kaliumtransportes zustande kommt resp ob in *Szent Györgyi's*[74] [illegible]

Inotropie direkt von der Herzfrequenz ab (*Wilbrandt*[214]) Untersuchungen am isolierten Meerschweinchenvorhof ergaben, daß k-Strophanthin den Frequenzeffekt, d h die direkte Abhängigkeit der Kontraktionsamplitude von der Reizfrequenz aufhebt (*Furchgott*[58]), und schließlich nimmt der arbeitende Skelettmuskel mehr Strophanthosid auf als der ruhende (*Del Pozo* et al [35])

Ein Zusammenhang dieser frequenzabhängigen Glykosideffekte mit Ionenverschiebungen wurde allerdings nicht geprüft

Szent-Györgyi und *Hajdu*[76] packten das Problem der *Glykosidwirkung auf den Ionenaustausch* an der Muskelzelle von einer ganz anderen Seite an Sie benutzten als Test das «staircase»- oder *Treppenphänomen von Bowditch*[15] Dieses besagt, daß nach längerer Unterbrechung der Tätigkeit des Froschherzens die Amplitude anfänglich vermindert ist und erst allmählich, treppenartig, zum maximalen Wert ansteigt Diese niemals näher analysierte Erscheinung deuteten *Szent Györgyi* und *Hajdu* so, daß jede Muskelkontraktion einen für die folgende Kontraktion günstigeren Zustand hinterläßt, daß aber beim ruhenden Muskel diese günstigere Voraussetzung mit der Zeit wieder verschwindet Diese Untersucher konnten zeigen, daß das Treppenphänomen in kaliumfreier Ringerlösung aufgehoben ist, und interpretierten deshalb die Erscheinung der Treppe als Folge einer relativen Anhäufung von Kalium im Zellinnern, die ihrerseits die Tätigkeit des Actomyosins hemmen soll[76] Mit jeder Kontraktion wird wieder etwas mehr Kalium herausbefördert und damit eine günstigere Voraussetzung für die Actomyosinkontraktion geschaffen *Hajdu* konnte zeigen, daß ein Verlust von nur 3 mEq Kalium aus dem Zellinnern die Spannung des Froschherzmuskels von 0% auf 100% erhöht Ein äquivalenter Natriumverlust des Zellinnern hat einen gleichen Effekt Da dieser Ionenverlust von einem entsprechenden Wasserverlust gefolgt ist, und Änderungen der Ionenkonzentration im Zellinnern durch Wasserverschiebung allein keine Wirkung auf die Spannungskraft ausüben, sind *die kontraktilen Proteine nur empfindlich auf Änderungen im totalen Ionengehalt des Zellinnern*, nicht aber auf Änderungen der Ionenkonzentration Ist der Ionengehalt des Zellinnern sehr stark erniedrigt, so geht der Muskel in Kontraktur *Glykoside*, Desoxycorticosteron und Progesteron *verhindern das Treppenphänomen* und blockieren den Wiedereintritt des ausgetretenen Kaliums Sie führen damit zur Abnahme des Kaliumgehaltes im Zellinnern[75, 76, 77] Die Autoren schließen daraus, daß die Anhäufung von Kalium im Zellinnern die Tätigkeit des Actomyosins hemmt

mende Wirkung entfalten[101] Am isolierten Halsganglion wird die Wirkung von ACH, K^+ oder Nervenreizung, resp an der neuromuskularen Synapse die von Succinyl und Decamethonium, in gleichem Maße gesteigert Diese am isolierten Ganglion gefundene synaptotrope Wirkung der Herzglykoside[101] zeigt sich auch am Langendorff Herzen[150] Die ACH-Sensibilisierung fehlt bei Perfusion mit K^+-freiem Ringer, weshalb eine Glykosidwirkung auf den K^+-Transport vermutet wurde[150] Die Versuche an der neuromuskulären Synapse scheinen auf eine schwache membran-depolarisierende Wirkung der Glykoside hinzuweisen, da durch die Glykoside ACH synergistisch und Tubocurarin antagonistisch beeinflußt werden[213] Der ACH sensibilisierende Effekt in vivo wird von anderen Autoren abgelehnt (*Lendle* et al[110], *Rall* et al[131], *Lusada* et al[121], *Wells* et al[211]), es kann sogar zur Hemmung eines ACH-Effektes am Herzen nach Glykosidverabreichung kommen Diese widersprechenden Resultate bezüglich der Beeinflussung der ACH-Wirkung durch die Herzglykoside konnen durch die verschiedene Versuchsanordnung bedingt sein Es ist zu erwagen, ob in den Versuchen mit fehlendem Sensibilisierungseffekt die ACH-Wirkung überwiegend muskarinartig ist und deshalb durch das Glykosid eher abgeschwächt wird, wogegen bei Vorhandensein einer Sensibilisierung die ganglionäre ACH Wirkung im Vordergrund steht

Gremels[47] wirft die Frage auf, ob die ACH-Verstarkung auf einer [illegible]

[illegible]

[illegible] Synapse des Skelettmuskels ist keine Esterasehemmung durch die Glykoside nachweisbar[101, 150, 213] Die Ergebnisse über die Cholinesterasebeeinflussung in vitro sind nicht übereinstimmend

Die inotrope Wirkung von Ouabain bei einer durch Cholinesterasehemmer hervorgerufenen Herzinsuffizienz wurde dahin interpretiert daß die Glykoside zum mindesten teilweise dem Eserineffekt auf die unspezifische Cholinesterase entgegenwirken (*Gesner* et al[44]) Die Eserinhemmung der spezifischen Acetylcholinesterase die besond[illegible] im Purkinje-Gewebe vork[illegible]
entspricht derjenigen d[illegible]
(*Mommaerts* et al[138]) Die [illegible]
hohe Glykosidkonzentrat[illegible]
zella[143] [illegible]
Versuc[illegible]
schen-[illegible]
versch[illegible]
daß ei[illegible]
nunger[illegible]

Versuchen nicht ebenfalls Calciumverschiebungen an der Zelloberfläche mitspielen. Am isolierten, perfundierten Meerschweinchenherzen vermindert Digitoxin den Natriumgehalt des Herzmuskels, beeinflußt aber den Austausch von Calcium und Kalium durch die Membran nicht (*Harvey* et al.[78, 79]).

Die Verwendung des Treppenphänomens des Froschherzens als Versuchsanordnung zur Analyse der Glykosidwirkung brachte sicherlich einen neuen Aspekt dieses Problems. Voraussetzung für die Gültigkeit der Befunde an diesem Modell für die Interpretation des kardialen Effektes dieser Pharmaka ist allerdings der Nachweis, daß der Glykosideffekt am Staircase-Phänomen in kausalem Zusammenhang steht mit der spezifischen inotropen resp. kardiotoxischen Wirkung dieser Stoffe. Gleichzeitige Testierung verschiedener Glykoside am Treppenphänomen des Froschmuskels und auf i. v. Taubentoxizität ergibt eine unterschiedliche Wirkungsintensität an den beiden Untersuchungsobjekten, indem gewisse Glykoside relativ stärker das Treppenphänomen hemmen, andere relativ toxischer sind an der Taube (*De Salva* et al.[38]). Dieser Unterschied ist allerdings nicht unbedingt beweisend, weil eine Wirkung in Ringerlösung mit einem Effekt in vivo verglichen wurde, und wir wissen, daß dabei schon eine verschiedene Eiweißbindung resp. Haftfestigkeit Unterschiede in der Wirkungsintensität hervorrufen können.

d) Acetylcholin

Auf die Zusammenhänge der Membranpermeabilität, des *Acetylcholin (ACH)-Stoffwechsels* und der *Glykosidwirkung* wies *Gremels* zuerst hin[67]. Er zeigte, daß die negativ-chronotrope und stoffwechselhemmende *Wirkung des ACH* am Herzen schon durch kleinste Glykosiddosen erheblich *verstärkt wird*. Diese Versuche interpretiert *Gremels* als Folge einer permeabilitätssteigernden Wirkung der Glykoside an der Membran. Er stellt diese Pharmaka in ihrem Wirkungstypus dem Veratrin zur Seite. Verschiedene Untersuchungen bestätigten in der Folge die ACH-Sensibilisierung durch die Herzglykoside. Dieser Effekt war nachweisbar am isolierten Fötusherzen des Menschen, am Froschherzen, Langendorff-Präparat, Skelettmuskel sowie am isoliert durchströmten oberen Halsganglion und an der neuromuskulären Synapse (*Baker*[6], *Perry* et al.[150], *Danielopolu* et al.[34], *Mazella*[137], *Abdon* et al.[1], *Konzett* und *Rothlin*[101], *Westermann*[213], *Sedef*[182]). Hohe Dosen des Glykosids können nachträglich eine lah-

Digoxins nicht (*Stanbury* und *Farah*[134]). Die Glykosidwirkung wurde auch in Zusammenhang gebracht mit ihrer Fähigkeit, komplexe Verbindungen mit dem *Kupfer* einzugehen (*Chenoweth* et al.[10, 30]). Am Ouabain vergifteten Tier findet sich ein erhöhter Kupfergehalt des Myokards (*Palmer* et al.[144]). Die Toxizität der Herzglykoside am Ganztier wird durch Cu^{++} je nach Tierart und Glykosid vermindert oder verstärkt[10, 30]. Am isolierten Frosch- und Warmblüterherzen wird die Wirkung des g-Strophanthins verstärkt, die der Digitalisglykoside kann aber am Warmblüterherzen gehemmt werden (*Meier* et al.[136]). Die Beziehung der Glykosidwirkung zum Cu^{++} ist jedoch noch so unklar, daß daraus keine Schlußfolgerung über den Wirkungsmechanismus dieser Pharmaka gezogen werden kann.

Unter den Anionen kommt besonders dem *Phosphat* wesentliche Bedeutung zu, indem bei niederer Phosphatkonzentration der Ouabaineffekt am stärksten ausgeprägt ist (*Masuoka* und *Saunders*[114], *Finkelstein* et al.[55]).

Auf die Bedeutung des CO_2 bei der Glykosidwirkung wiesen *Meier* und *Tripod*[136] hin [illegible]
Er [illegible]
Ve [illegible]
ihr [illegible] positiv ino[tr]open Effekt (*Arora* und *Krayer*[4]).

e) Schlußfolgerung

Aus der Fülle der Daten über die Abhängigkeit der Glykosideffekte vom Ionenmilieu resp. deren Wirkung auf den Kationentransport ergeben sich einige übereinstimmende Resultate. Das Calcium entfaltet eine glykosidähnliche kardiale Wirkung, führt aber nicht zu den gleichen toxischen Erscheinungen. Glykosid und Calciumeffekt können sich addieren. Damit ist allerdings noch nichts über den Mechanismus dieses Synergismus bzw. über einen ursächlichen Zusammenhang der beiden Wirkungen ausgesagt. Wenn Kaliumionen übereinstimmend die toxischen Glykosideffekte hemmen, so ist andererseits der Antagonismus des Kalium resp. der Synergismus des K^+-Mangels zur therapeutischen positiv inotropen Glykosid[illegible]

[illegible] zu, indem therapeutische Dosen nur zu einem fraglichen Kaliumverlust des Herzens führen. Am Treppenphänomen des Froschherzens geht allerdings ein therapeutischer Glykosideffekt mit einer deutlichen Kaliumabnahme einher[16, 17]. Es erhebt sich somit die Frage, ob der Effekt von toxischen Glykosiddosen auf den Kaliumaustritt in ursächlichem Zusammenhang steht mit jenem nach therapeutischen Dosen. Bei der Besprechung des Phosphatstoffwechsels gelangten wir zu der analogen Problemstellung: Ist ein möglicherweise erhöhter Abbau der energiereichen Phosphate durch die Herzglykoside im therapeutischen Dosenbereich von einer verstärkten Synthese begleitet und der

Wenn einerseits die Glykoside ACH- und Eserin-Wirkungen sensibilisieren können, vermag anderseits *Acetylcholin oder Eserin* in der Perfusionslösung die *toxische Wirkung des Ouabains herabzusetzen* (*Chatterje*[28], *Holland* et al.[93, 94]). Es sei an die diesbezügliche Analogie des ACH zum Kalium erinnert, da Kalium ebenfalls die Toxizität des Ouabains herabzusetzen vermag. Auf einen Zusammenhang des ACH-Stoffwechsels und des Ionenaustausches an der Membran mit der Glykosidwirkung weisen *Holland* et al. hin[39, 97, 93, 94]. Die durch hohe Dosen von Lanatosid C hervorgerufene Kaliumabnahme des Herzmuskels und EKG-Veränderung können durch Acetylcholin, Eserin und Kalium gehemmt werden. Gleiche Dosen des Glykosids vermindern auch die Acetylcholinesterase-Aktivität, wobei auch dieser Effekt von der Acetylcholinzugabe abhängt. Geringe Glykosidkonzentrationen, die den spontanen Kaliumverlust des Herzmuskels hemmen, fördern andererseits die Acetylcholinspaltung[93]. Diese Versuche legten die Auffassung nahe, daß der Glykosideffekt auf Ionenaustausch und EKG auf einer Beeinflussung des zellulären Acetylcholinstoffwechsels beruht. Diese mit dem Acetylcholinmetabolismus gekoppelten Ionenvorgänge, sowie ihre Beeinflußbarkeit durch Glykoside zeigen sich *nur an der intakten Zelle, nicht aber an den Mitochondrien*. Die am Herzmuskelschnitt gefundene initiale *Atemstimulation* und die nachfolgende Depression bei Verabreichung von Herzglykosiden geht parallel mit der Beeinflussung des *Kaliumaustrittes* und der *Acetylcholinspaltung*. Der Kaliumverlust ist in dieser Versuchsanordnung allerdings mit einer erhöhten Acetylcholinspaltung gekoppelt (*Dunn* et al.[39]). Wenn auch keine enge Parallele zwischen der Wirkung der Herzglykoside und der typischen Cholinesterasehemmer (Eserin, Prostigmin etc.) auf das EKG und den Ionentransport vorliegt, weisen diese Versuche doch auf interessante Zusammenhänge und möglicherweise auf einen weiteren Angriffspunkt der Glykoside hin. Die Bedeutung der Interferenz der *Herzglykoside mit dem ACH-Stoffwechsel für die Kardiodynamik* ist aber bei weitem nicht abgeklärt. Möglicherweise können die Untersuchungen von *Burn*[23], die auf den Zusammenhang der lokalen ACH-Bildung und den Herzrhythmus hinweisen, dazu noch weiteres beitragen.

Neben dem Kalium und dem Calcium spielen auch noch einige *andere Ionen* eine *Rolle bei der Glykosidwirkung*. *Magnesium* besitzt eine kardiodepressive Wirkung und kann bei bestehender Glykosidarrhythmie für kurze Zeit den Herzrhythmus normalisieren. Verabreichung von Magnesium verändert aber die toxische bzw. letale Dosis des

sern jedoch den Wirkungsgrad des Herzens, indem sie die kardiale Arbeitsleistung relativ mehr erhöhen als dessen Sauerstoffaufnahme

4 Am Herzmuskelschnitt wird der oxydative Abbau der Glukose und Milchsäure zu CO_2 und H_2O durch diese Pharmaka verbessert.

5 Eine eindeutige Wirkung der Glykoside auf isolierte Fermentsysteme oder Gewebshomogenate wurde nicht gefunden

6 Die positiv inotrope Herzwirkung der Glykoside ist an das Vorhandensein einer minimalen Menge chemischer Energie gebunden, wobei es – zum mindesten am Froschherzen – gleichgültig ist, ob diese aerob oder anaerob beschaffen wird

7 Die Glykoside scheinen die Bildung energiereicher Phosphate (Phosphokreatin, Adenosintriphosphat), d h die Energiebereitstellung nicht zu beeinflussen, sondern erhöhen eher die Energieausnutzung, möglicherweise durch einen verbesserten Abbau dieser Phosphate

8 In verschiedener Beziehung interferieren die Glykoside mit dem Actomyosinkomplex Sie erhöhen die Kontraktilität gewisser ATP Actomyosinpräparate, sie beeinflussen die Viskosität der [illegible]

[illegible] des Herzens gebunden

9 Die Glykosidwirkungen werden durch Ca^{++} verstärkt, *durch* K^+ gehemmt, Verminderung dieser Ionengehalte wirkt sich in entgegengesetzter Richtung auf den Glykosideffekt aus Ca^{++} beeinflußt die therapeutischen und toxischen Glykosidwirkungen Hingegen ist noch nicht gesichert, ob der K^+-*Effekt* sich auch auf die therapeutische kardiotone Glykosidwirkung bezieht oder nur auf deren *toxische* Effekte beschränkt bleibt

10 Toxische Glykosiddosen erhöhen den K^+ Austritt aus dem Muskel, es ist noch nicht sicher abgeklärt, ob therapeutische Dosen die gleiche Wirkung entfalten Die Glykoside interferieren mit dem aktiven Ionentransport *an der Zellmembran*, vermutlich im Sinne einer Hemmung des Kaliumeinstromes

11 Der K^+ und Acetylcholineffekt am Ganglion und an der neuromuskulären Synapse wird durch die Glykoside verstärkt

12 Es wird die Spezifität der einzelnen Wirkungen diskutiert und auf die Bedeutung des Zusammenspieles dieser Einzeleffekte für

∾PO_4-Gehalt deshalb unverändert, und ist die toxische Wirkung durch einen so ausgesprochenen Phosphatabbau charakterisiert, daß deren Synthese nicht mehr folgen kann (*Wollenberger*[226 228])? Die analoge Auslegung der Glykosidwirkung auf den Ionentransport würde lauten, daß die Kaliumabgabe im therapeutischen Dosenbereich wohl erhöht ist, aber nicht fortschreitet, sondern durch die aktive Zelleistung bis zu einem gewissen Grade wieder kompensiert werden kann, während toxische Dosen zu einem so ausgesprochenen Kaliumverlust führen, daß die aktive Zelleistung dadurch beeinträchtigt, die Kaliumrückresorption verunmöglicht wird, und der Muskel in Kontraktur geht. Solche Analogien dürfen höchstens als Arbeitshypothesen dienen und zur Prüfung anregen, ob und wie die an verschiedenen Versuchssystemen gefundenen Ergebnisse miteinander in Beziehung gebracht werden können. Unsere Kenntnisse über den Biochemismus der Zelle lassen es außer Zweifel, daß Struktur, Stoffwechsel und Funktion eng miteinander verknüpft sind. Es bleibt der Zukunft vorbehalten, die bestehenden Befunde zu sichern und zu erweitern, vor allem aber richtig zu interpretieren. Erst eine sinngemäße Integration aller sicheren Ergebnisse über die Glykosidwirkung an den verschiedenen in vitro- und in vivo Versuchssystemen wird den intimen Wirkungsmechanismus dieser wertvollen Pharmaka aufklären.

7. Zusammenfassung

1. Die Herzglykoside entfalten ihre kardiotone therapeutische Wirkung nur an einem geschädigten, insuffizienten Herzen, die *kardiotoxischen Erscheinungen treten aber auch am suffizienten* Herzen auf.
2. Die Glykoside erhöhen den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskelschnittes. Bei höherer Dosierung ist diese Stimulation von einer *sekundären Abnahme der Atmung gefolgt*. Dieser Stoffwechseleffekt der Glykoside ist an die Integrität der Zelle und [illegible] Dauer weitgehend parallel mit der kardiotonen Wirkung dieser Wirkstoffe am intakten Herzen.
3. Am schlagenden Herzen scheinen die Glykoside nicht direkt mit dem kardialen O_2-Verbrauch zu intervenieren, sie verbes-

mensation of actin, and finally they are bound by most proteins of cardiac muscle.

9 The actions of the glycosides are potentiated by calcium and inhibited by potassium ions, decreasing the Ca^{++} or K^{+} concentration respectively exerts the inverted effect. Calcium affects similarly cardiotonic and toxic actions of the glycoside. *It is*, however, not yet uniformly accepted that K^{+} influences the inotropic action in the same extent as the toxic effect of the glycosides

10 Toxic concentrations of the glycosides increase the potassium loss of the muscle cell, findings are divergent whether therapeutic doses of the glycosides exert the same effect The glycosides interfere with the active ion transport at the cell membrane, possibly by inhibition of the potassium influx.

11. [illegible]

12 [illegible]

Emphasis has been put on the importance of a simultaneous interaction of these different specified effects which are found in isolated systems for the final overall action of the cardiac glycosides on the beating heart

Literatur

[illegible]

3 *Arora, R B*, and *O Krayer* The antiveratrinic action of the [illegible]

[illegible]

[illegible] Some observations upon isolated perfused human foetal hearts. J Physiol *120* 122 1953

7 *Baker B W* and *J M Baker* Electro[illegible] the ouabainized frog heart to [illegible]

8 *Id* Effects of epinephrine an[illegible] frog heart Circul Res 3, 274

9 *Burstein, S G*, *L. L. Bennett*, *F E Payne* and *J Hopper Jr* Effects of potassium and lanatoside C on the failing heart in heart lung preparations Fed Proc *8*, 20, 1949

das Zustandekommen der Glykosidwirkung am schlagenden Herzen hingewiesen

Summary

1 The cardiac glycosides exert their therapeutic positive inotropic action exclusively on the depressed or failing heart muscle, toxic effects can also be observed in a normal heart

2 The glycosides increase the oxygen consumption of heart muscle slices Increasing the concentration of the drug shortens the period of respiratory stimulation and results in a secondary depression of the oxygen uptake The intactness of the structure of the cardiac muscle and the presence of calcium ions in the medium are a prerequisite for the metabolic action of the cardiac glycosides The increase in respiration of heart muscle slices produced by the cardiac glycosides is specific for these drugs, as this effect parallels in several respects their cardiotonic or toxic action in the intact beating heart

3 These glycosides apparently do not interfere directly with the oxygen consumption of the beating heart, however, they improve cardiac efficiency as they increase cardiac work to a greater extent than the myocardial oxygen uptake

4 In heart muscle slices, the aerobic breakdown of glucose and lactic acid to CO_2 and H_2O is accelerated by the cardiac glycosides

5 Any clearcut or definite action of cardiac glycosides on isolated enzyme systems or tissue homogenate has not been found

6 The cardiotonic action of the glycosides depends upon the presence of a minimal amount of phosphate bond energy, the latter can, at least in the frog heart, be derived from aerobic or anaerobic breakdown of glucose

7 The generation of energy rich phosphates (phosphocreatin, adenosintriphosphate), i e the energy production and liberation, is apparently not influenced by these drugs Considerable evidence suggests that the glycosides improve the energy utilization, possibly by accelerating the breakdown of these phosphates

8 The glycosides interfere with the contractile proteins of the muscle, and especially with actomyosin they increase the con tractility of certain ATP-actomyosin preparations, they change the viscosity of the contractile proteins and accelerate the poly

35 *Del Pozo, E C., G Anguiano* and *E G Pardo* Influence of striated muscle activity on the lethal dose of K-strophanthoside J Pharmacol (Am) *96*, 86, 1949
36 *De Salva S J*, and *B L. Dertinger* Effect on «stair-case» and pigeon toxicity of cardiac drugs J Pharmacol (Am.) *113*, 15, 1955
37 *Dubois K P*, and *V R Potter* The assay of animal tissues for respiratory enzymes J biol Chem *150*, 185, 1943
38 *Dubois, K P., J Doull* and *E M K Geiling* Inhibitory action of bufagin on carbohydrate oxidation Fed Proc *8*, 287, 1949
39 *Dunn C E, W C Holland* and *M E Greig* Possible relationship between action of digitalis on oxygen consumption and acetylcholine turnover Fed Proc 13, 350 1954
40 *Doull, J, R G Herrmann, E M K Geiling* and *K P Dubois* Effects of Bufagin on the respiration of cardiac muscle and other tissues Arch int Pharmacodyn *86*, 487, 1951
41 *Dybing, O*, und *H G Holzhausen* Über die Bindung von Digitalisstoffen an die Eiweißfraktionen von Herz- und Skelettmuskel Arch exp Path Pharmakol *194*, 248 1940
42 *Edens E* Digitalisfibel für den Arzt. 5 Aufl. Springer, Berlin 1944
43 *Edman, K A P* The action of ouabain on heart actomyosin Acta physiol. scand *21* 230, 1950
44 *Id* The action of ouabain on actomyosin from striated musculature Acta physiol scand *23*, 137, 1951
45 *Id* Wirkung des Ouabains auf das Aktomyosin der Herzmuskulatur Experientia 7 71 1951
46 *Id.* Action of ouabain on ATP induced contraction of glycerol-extracted muscle fibers Experientia *9*, 107, 1953
47 *Id* Action of cardiac glycosides on the ATP induced contraction of glycerinated muscle fibers Acta physiol scand *30*, 69, 1953/54
48 *Ellis S*, and *H L. Anderson* Metabolic pathways and the positive inotropic actions of cardiac glycosides and calcium J Pharmacol (Am) *103*, 342, 1951
49 *Ellis S* The importance of metabolic pathways for the positive inotropic actions of cardiac glycosides and calcium ions J Pharmacol (Am) *109*, 233, 1953
50 *Enselberg Ch. D, H G Simmons* and *A A Mintz* The effects of potassium upon the heart, with special reference to the possibility of treatment of toxic arrhythmias due to digitalis Amer Heart J *39*, 713, 1950
51 *Feuer, G, F Molnar, E Pettkó, F B Straub* Hung acta physiol *1*, 150, 1948 (zit. nach *K A P Edman* [44])
52 *Finkelstein, M*, and *O Bodansky* The effect of cardiac glycosides on the respiration of cardiac muscle J Pharmacol (Am) *94*, 274, 1948.
53 *Fischer, H* Beitrag zur Frage des Synergismus zwischen Digitalis- und Kalziumwirkung Arch exp Path Pharmakol *130*, 194, 1928
54 *Fischer, H P Huber* und *H Langemann* Die Atmung von Herzmuskelschnitten unter dem Einfluß herzaktiver Glykoside, nebst kritischen Bemerkungen zur Verwendung von Gewebsschnitten in der Warburg Apparatur Helv physiol Acta 9 416 1951
55 *Fleckenstein A* Der Kalium Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv Springer, Berlin 1955
56 *Friedman, M*, and *R Bine Jr* Observations concerning the influence of potassium upon the action of a digitalis glycoside (lanatoside C) Amer J med Sci *214*, 633, 1947
57 *Id* Observations concerning the influence of calcium upon the actions of a digitalis glycoside Amer Heart J *35*, 984, 1948

10 *Bennett, D R*, and *M B Chenoweth* Summary of completed studies on the mechanism of the positive inotropic action of fluoride and ouabain J Pharmacol (Am) *106*, 373, 1952
11 *Bianchi, C* Azione dello strofanto sul cuore isolato di mammifero Arch int Pharmacodyn *92*, 253, 1952
12 *Billigheimer, E* Über Wirkung und Zusammenhange von Kalzium und Digitalis Klin Wschr *8*, *724*, *1929*
13 *Bing, R J*, *F M Maraist*, *J F Dammann Jr*, *A Draper Jr*, *R Heimbecker*, *R Daley*, *R Gerard* and *P Calazel* Effect of strophantus on coronary blood flow and cardiac oxygen consumption of normal and failing human hearts Circulation *2*, 513, 1950
14 *Blumenfeld, S*, and *O Loewi* Digitalis and calcium J Pharmacol (Am) *83*, 96, 1945
15 *Bowditch, H P* Ludwigs Arb *6*, 139, 1871
16 *Bowen, W J* Effect of digoxin upon rate of shortening of myosin B threads Fed Proc *11*, 16, 1952
17 *Boyer, P K*, and *Ch A Poindexter* The influence of digitalis on the electrolyte and water balance of heart muscle Amer Heart J *20*, 586, *1940*
18 *Bowler, E* Evidence for an ATP-Actomyosin complex in relaxed muscle and its response to calcium ions Amer J Physiol *168*, 760, 1952
19 *Brody, T M*, *J F Palmer* and *D R Bennett* Phosphorylation in cardiac muscle from failing and unfailing heart lung preparations Proc Soc exp Biol, N Y *86*, *739*, *1954*
20 *Brown, H*, *G L Tanner* and *H H Hecht* The effects of potassium salts in subjects with heart disease J Lab clin Med *37*, 506, 1951
21 *Burdette, W J* Studies on metabolism of human cardiac muscle obtained by auricular appendectomy, preliminary report Yale J *Biol 24*, *9*, *1951*
22 *Id* Increase in oxygen consumption of human cardiac muscle incubated with Lanatoside C J Lab clin Med *40*, 867, 1952
23 *Burn, J H* VIII Local Hormones Acetylcholine as a local hormone for ciliary movement and the heart Pharmacol Rev *6*, *107*, *1954*
24 *Calhoun, J A*, and *T R Harrison* Studies in congestive heart failure, effect of digitalis on potassium content of cardiac muscle of dogs J clin Invest *10*, 139, *1931*
25 *Casten, G G*, and *J B Marsh* Metabolic studies on cardiac tissue obtained by needle biopsy in the intact unanesthetized dog Circul Res *1*, 226, 1953
26 *Cattell, M*, and *H Goodell* On the mechanism of the action of digitalis glucosides on muscle Science *86*, *106*, *1937*
27 *Cattell, M* The influence of ouabain on the contraction of striated muscle J Pharmacol (Am) *62*, 459, 1938
28 *Chatterjee, M L* The modification of the action of ouabain in cardiac tissue by Eserine and Acetylcholine Brit J Pharmacol *9*, 285 1954
29 *Chen, G*, and *E M K Geiling* Some aspects of the biochemistry and pharmacology of the heart Schweiz med Wschr *77*, 25, 1947
30 *Chenoweth, M B*, *D R Bennett* and *R Parry* Copper, chelation and the mechanism of action of the cardiac glycosides J Pharmacol (Am) *103*, 340, 1951
31 *Clark, A J* Proc roy Soc Med *5*, 181, 1912
32 *Cowle, J B*, and *R H Thorp* Action of Cortisone on the polymerization of Actin Nature *171*, 1067, 1953
33 *Cross, R J*, *J V Taggart* *G A Coco* and *D E Green* Studies on the cyclophorase system J biol Chem *177*, 655, 1949
34 *Danielopolu, D*, *M Popesco* et *E Mezincesco* Action inactivante de la strophantine sur la cholinestérase C R Soc Biol, Paris *138*, 772, 1944

81 *Hayashi, T* Contractile properties of compressed monolayers of actomyosin J gen. Physiol 36, 139, 1952
82 *Hazard R.*, et *J Hazard* Variations de la sensibilité à la digitaline en fonction de la kaliémie C. R Soc. Biol, Paris *146*, 832, 1952
83 *Hegglin, R, H Grauer* und *R Munchinger* Die Beeinflussung der Adenosintriphosphataseaktivitat des Herzmuskels durch verschiedene Substanzen Experientia *5*, 127, 1949
84 *Helmreich, E* Der Einfluß von Strophanthin auf das Zytochromoxydase-Zytochrom C-System Biochem Z *321*, 144, 1950
85 *Hermann R G* Studies on the effect of ouabain on cardiac muscle respiration Arch int. Pharmacodyn *81*, 235, 1950
86 *Hermann, R G, G E Flamboe* and *K K Chen* The effect of nine cardiac steroids and epinephrine on the respiration of heart muscle slices J Pharmacol (Am) *112*, 23, 1954
87 *Hisada S*, and *J Nakashima* The effects of cardiac glycosides on the respiration of heart muscle Nagoya J med Sci *1*, 277, 1953
88 *Hodgkin, A L.*, and *R D Keynes* Movements of cations during recovery in nerve [illegible]

[illegible]

Ratten und Meerschweinchenherzens gegen Digitalis und andere Kontrakturgifte (Ba, Ca) Arch exp Path Pharmakol *217*, 225, 1953
91 *Holland, W C, C E Dunn* and *M E Greig* Studies on permeability VII Effect of several substrates and inhibitors of acetyl cholinesterase on permeability of isolated auricles to Na and K. Amer J Physiol *168*, 546, 1952
92 *Id* Studies on permeability VIII Role of acetylcholine metabolism in the [illegible]
93 [illegible]
94 *Holland W C*, and *C E Dunn* Role of the cell membrane and mitochondria in the phenomenon of ion transport in cardiac muscle Amer J Physiol *179*, 486, 1954
95 *Holthausen, H G* Untersuchungen über die Viskositätsbeeinflussung von Muskeleiweißstoffen durch Digitalisglykoside Arch exp Path Pharmakol *194*, 260, 1940
96 *Horvdth, I, C Kirdly* and *J Szerb* Action of cardiac glycosides on the polymerization of actin Nature *164*, 792, 1949
97 *Kahn J B*, jr, and *G H Acheson* Effects of cardiac glycosides and other compounds on cation transport in human erythrocytes Fed Proc *14*, 356, 1955
98 *Kimura, T E*, and *K P Dubois* Inhibition of the enzymatic hydrolysis of ATP by certain cardiac drugs Science *106*, 370, 1947
99 *Kimura T E* Influence of cardiac drugs on cholinesterase Arch int. Pharmacodyn. 79, 306, 1949
100 *Köhler, I, H Lall* und *H Schröer* Die antagonistische Wirkung des k-Strophanthins und des 2 4-Dinitrophenols auf die Arbeitsleistung des Kaltblütermuskels Z. B ol *107*, 209, 1954
101 *Konzett, H*, and *E Rothlin* Effect of cardioactive glycosides on a sympathetic ganglion Arch int Pharmacodyn *89*, 343, 1952
102 *Korey S* Some factors influencing the contractility of a nonconducting fiber preparation [illegible]
103 *Kushinsky* [illegible]
Freilegu[illegible]
Muskels [illegible]

58 *Furchgott, R F, T de Gubareff* and *M W McCaman* Effects of rate of stimulation and of strophanthin on contraction force and high energy phosphates of isolated guinea pig auricles J Pharmacol (Am) *110*, 19, 1954
59 *Garb, S*, and *V Venturi* The differential actions of potassium on the therapeutic and toxic effects of ouabain J Pharmacol (Am) *112*, 94, 1954
60 *Gold, H*, and *D J Edwards* The effects of ouabain on the heart in the presence of hypercalcemia Amer Heart J *3*, 45, 1927
61 *Gold, H*, and *N Kwit* Digitalis and Calcium Synergism Science *86*, 330, 1937
62 *Goldberg, L* Assay of cardiac glucosides by the guinea pig method influence of sex and weight Arch int Pharmacodyn *78*, 17, 1949
63 *Goßweiler, N, K Kipfer, G Poretti* und *W Rummel* Der Einfluß von Kalzium auf den Kaliumaustritt aus Muskelgewebe Pflügers Arch ges Physiol *260*, 154, 1954
64 *Gower, W M, W A Freyburger, A J Gibbons, B G Howes* and *E Smits* The relation of the choline cycle to cardiac decompensation acetylcholine metabolism in the dog heart lung preparation Amer Heart J *45*, 122, 1953
65 *Green, J P, N J Giarman* and *W T Salter* Combined effects of calcium and potassium on contractility and excitability of the mammalian myocardium Amer J Physiol *171*, 174, 1952
66 *Greiner, T* The relationship of force of contraction to high-energy phosphate in heart muscle J Pharmacol (Am) *105*, 178, 1952
67 *Gremels, H* Über den Einfluß von Digitalisglykosiden auf die energetischen Vorgänge am Säugetierherzen Arch exp Path Pharmakol *186*, 625, 1937
68 *Gruhzit, C C*, and *A E Farah* Influence of dinitrophenol and cyanide on the positive inotropic effect of ouabain Fed Proc *13* 362, 1954
69 *Id* A comparison of the positive inotropic effect of ouabain and epinephrine in heart failure induced in the dog heart lung preparation by Na Pentobarbital, Dinitrophenol, Na cyanide, Na azide J Pharmacol (Am) *114*, 335, 1955
70 *Guerra, F, P L Eberstadt* y *A Veerkamp* Acción de la uabaína sobre la liberación enzimática de fósforo en el sistema miosina trifosfato de adenosina Arch Inst Cardiol Méx *16*, 449, 1946 (zit nach *Wollenberger* [221])
71 *Guttman, S A*, and *M Cattell* The effects of Digitoxin and potassium on striated muscle J Pharmacol (Am) *68*, 267, 1940
72 *Haag, H B*, and *R L Corbell* The effect of age of cats on susceptibility to digitalis J Pharmacol (Am) *68*, 45, 1940
73 *Hafkenschiel, J H*, and *A Cerletti* Effects of acetyldigitoxin, a new cardiac glycoside, on work performance and O_2 consumption of the canine heart lung preparation J Pharmacol (Am) *110*, 23, 1954
74 *Hagen, P S* The effects of Digilanid C in varying dosage upon the potassium and water content of rabbit heart muscle J Pharmacol (Am) *67*, 50, 1939
75 [illegible] of DOC and serum on the frog heart [illegible]
76 [illegible] l *168*, 171, 1952
77 *Hajdu, S* Mechanism of staircase and contracture in ventricular muscle Amer J Physiol *174*, 371, 1953
78 *Harvey, St C*, and *E E Daniel* Possible interrelationship of digitoxin and calcium studied with radiocalcium on the isolated guinea pig heart J Pharmacol (Am) *106*, 394, 1952
79 *Harvey, St C* Effect of digitoxin on cardiac water and electrolytes Fed Proc *13*, 364, 1954
80 *Harvey, St C*, and *G R Pieper* Intracellular distribution of Digitoxin C^{14} in the heart J Pharmacol (Am) *114*, 14, 1955

127 *Mardones, R J* Mecanismo de acción de los glucosidos cardiacos Rev. med Chile 76, 392, 1948
128 *Maniska, D T*, and *P R. Saunders* Positive inotropic action of ouabain on rat ventricle strips. Proc. Soc. exp Biol, N Y 74, 879, 1950
129 *Matchett, P A*, and *J A Johnson* Inhibition of sodium and potassium transport in frog sartorii in the presence of ouabain Fed Proc 13, 384, 1954
130 *Mathes, S, Th Greiner, Ch Lesseloff, H Gold, M Pearlmutter* and *R Marsh* Comparison of the sensitivity of children and adults to digitoxin Fed Proc. 10, 323, 1951
131 *Mathes, S, H Gold, R Marsh, Th Greiner, F Palumbo, Ch Lesseloff* and *M Pearlmutter* Comparison of the tolerance of adults and children to digitoxin J Amer med Ass 150, 191, 1952
132 *Ma...ella, H* Sensibilisation du cœur et du muscle strié à l acétylcholine par la strophantine C. R Soc. Biol, Paris 141, 851, 1947
133 *McElroy, H D*, and *B Glass* A symposium on phosphorus metabolism. The John s Hopkins Press, Baltimore 1951
134 *McGuigan, R A*, and *J A Higgins* The influence of calcium salts on digitalis action J Lab clin Med 23, 839, 1938
135 *Meier, R.*, und *J Tripod* Bedeutung des O_2- und CO_2-Gehaltes der Durchströmungsflüssigkeit für die Wirkung des G-Strophanthins auf das isolierte Warmblüterherz Arch int Pharmacodyn 89, 326, 1952
136 *Meier, R.*, et *J Tripod* Comportement de poisons cardiaques, tels que la strophantine, la digitale et l acide monoiodo-acétique sous l influence du cuivre Arch int Pharmacodyn 95, 30, 1953
137 *Miquel, O*, and *H F Riker* Effect of digitalis on cholinesterase Proc. Soc exp Biol, N Y 60, 120, 1945
138 *Mommaerts W F H M, P A Khairallah* and *M F Dickens* Acetylcholinesterase in the conductive tissue of the heart Circul Res 1, 460, 1953
139 *Moulin M*, und *W Wilbrandt* Die Wirkung von Kalium und Calcium auf das Treppenphänomen am Froschherzen Experientia 11, 72, 1955
140 *Moritt E R* Digitalis and other cardiotonic drugs Oxford Univ Press, New York 1946
141 *Munchinger, R.* Untersuchungen über die Aktivitat der Adenosintriphosphatase im Herzmuskel, als Beitrag zur Pathogenese der sog *energetisch-dynamischen* Herzinsuffizienz Cardiologia 22, 145, 1953
142 *Muralt von A L.*, and *J T Edsall* Studies in the physical chemistry of muscle globulin J biol Chem. 89, 315, 1930
143 *Nadas A S, A M Rudolph* and *J D L Reinhold* The use of digitalis in infants and children A clinical study of patients in congestive heart failure New Engl J Med. 248 98 1953
144 *Nahum, L H*, and *H E Hoff* Effect of calcium on the digitalized heart Proc. Soc. exp Biol, N Y 36, 860 1937
145 *Noury H* Über die Altersabhangigkeit der todlichen Strophanthindosis bei der Ratte *Arch exp Path Pharmakol. 223* 165, 1954
146. *Nyiri, H*, and *L. du Bois* Experimental studies *on heart tonics III* The relationships of calcium ions hydrogen ions and digitalis J Pharmacol (Am) 39, 111, 1930
147 *Orabona M L.*, e *G Manganell* [illegible]
posti a sforzo ed in ratti trattati
148 *Page, R G, E L Foltz, W F Sh*
circulation and other circulato
macol (Am.) 101, 112 1951
149 *Palmer, J F, D R Bennett* and *M B Chenoweth* Copper content of heart muscle of normal and ouabain poisoned dogs J Pharmacol (Am.) 106, 409, 1952

104 *Laki, K* Polymerization of actin Fed Proc *10*, 77, 1951
105 *Langemann, H* Über den Einfluß von herzaktiven Glykosiden auf die Adenosintriphosphatase aus Herzmuskelzellfraktionen Helv physiol Acta *11*, C 20, 1953
106 *Langemann, H*, *T M Brody* and *J A Bain* In vitro effects of ouabain on slices and mitochondrial preparations from heart and brain J Pharmacol (Am) *108*, 274, 1953
107 *Lee, K S* A new technique for the simultaneous recording of oxygen consumption and contraction of muscle The effect of ouabain on cat papillary muscle J Pharmacol (Am) *109*, 304, 1953
108 *Lee, K S*, and *W D McElroy* Effect of ouabain on mitochondria Fed Proc *14*, 362, 1955
109 *Lendle, L* Digitaliskorper und verwandte herzwirksame Glykoside (Digitaloide), in *Hefflers* Handb der exp Pharmakol Ergebn Band *I*, 11, 1935
110 *Lendle, L*, und *D Oldenburg* Prüfung extrakardialer Wirkungen an der digitalis unterempfindlichen Ratte Arch exp Path Pharmakol *211*, 243, 1950
111 *Lendle, L*, und *H Wenke* Zur Frage der Sensibilisierung von Vaguswirkungen auf die Herzfrequenz durch Digitalis Arch exp Path Pharmakol *213*, 373, 1951
112 *Lévy, J*, *O Libert* et *A Schwob* Pharmacodynamie cellulaire V Etude du mode d action des digitaliques Respiration des cellules du myocarde sous l influence de l'ouabaïne Bull Soc Chim biol *28*, 647, 1946
113 *Libert, O* Pharmacodynamie cellulaire VI Etude du mode d action des digitaliques Respiration des cellules du myocarde sous l influence de la digitaline Bull Soc Chim biol *28*, 771, 1946
114 *Lieberman, A L* Studies on calcium VI Some inter relationships of the cardiac activities of calcium gluconate and Scillaren B_1 J Pharmacol (Am) *47*, 183, 1933
115 *Liu, K T* Die Beeinflussung der Convallatoxinwirkung am isolierten Froschherzen durch vorausgehende oder gleichzeitige Applikation von Kokarboxylase, Ribonuklease, Brenztraubensäure und Chinin Arch int Pharmacodyn *87*, 439, 1951
116 *Loewi, O* Über den Zusammenhang zwischen Digitalis- und Kalziumwirkung Arch exp Path Pharmakol *82*, 131, 1918
117 *Id* Über den Zusammenhang zwischen Digitalis und Kalziumwirkung III Mitt Arch exp Path Pharmakol *83*, 366, 1918
118 *Loomis, W F*, and *F Lipman* Reversible inhibition of the coupling between phosphorylation and oxidation J biol Chem *173*, 807, 1948
119 *Lorber, V* Energy metabolism of the completely isolated mammalian heart in failure Circulation Res *1*, 298, 1953
120 *Loubatières, A*, et *A Sassine* Mise en évidence de l action directe de l ouabaïne sur le muscle cardiaque isolé, après exclusion fonctionnelle des synapses végétatives ganglionnaires intratissulaires J Physiol *46*, 444, 1954
121 *Lown, B*, *H Salzberg*, *Ch D Enselberg* and *R E Weston* Interrelation between potassium metabolism and digitalis toxicity in heart failure Proc Soc exp Biol, N Y *76* 797, 1951
122 *Lown, B*, *J M Weller* *N F Wyatt*, *R Hoigne* and *J P Merrill* Effects of alterations of body potassium on digitalis toxicity J clin Invest *31*, 648, 1952
123 *Lown, B*, *N F Wyatt*, *A T Crocker*, *W T Goodale* and *S A Levine* Interrelationship of digitalis and potassium in auricular tachycardia with block Amer Heart J *45*, 589, 1953
124 *Lusada, A A*, and *H Mautner* Antagonistic effect of digitalis glycosides to vagus stimulation Acta Pharmacol Toxicol *2*, 275, 1946
125 *Mallov, S*, and *J S Robb* Behavior of actomyosin threads Fed Proc *8*, 104, 1949
126 *Mandelstamm, M* Über den Zusammenhang zwischen Digitalis und Kalziumwirkung Z exp Med *51*, 633, 1926

175 *Scanni, P* Soluzioni di Ringer prive di potassio rimuovono la contrattura da ouabaina e restaurano la contrattilità del cuore di rana. Experientia 9, 187, 1953
176 *Schatzmann H J* Herzglykoside als Hemmstoffe für den aktiven Kalium- und Natriumtransport durch die Erythrocytenmembran Helv physiol Acta *11*, 346, 1953
177 *Schatzmann, H J*, and P A Witt Action of k-strophanthin on potassium leakage from frog sartorius muscle J Pharmacol (Am) *112*, 501, 1954
178. *Schumann, H.*. Das Wesen der therapeutischen Wirkung von Digitalis oder Strophanthin auf das insuffiziente Herz Z. KreislForsch *38*, 606, 1949
179 *Id* Der Muskelstoffwechsel des Herzens Steinkopff, Darmstadt 1950
180 *Schuntermann, C E* Experimentelle Untersuchungen über den Synergismus zwischen Kalzium und Digitalis am intakten Warmblüter Z. exp Med 96, 520, 1935
181 *Schwarzenbach, G*, und *H Ackermann*. Die Homologen der Aethylendiamin tetra essigsaure und ihre Erdalkalikomplexe Helv chim. Acta *31*, 1029, 1948
182 *Sedef, A* Sensibilisierung und Desensibilisierung des Froschherzens gegen Giftwirkungen. Arch. int Pharmacodyn. *87*, 459, 1951
183 *Segre, G.*. Ricerche sul meccanismo d azione dei digitalici Arch int Pharmacodyn. *75*, 227, 1948
184 *Id* Ricerche sul meccanismo d azione dei digitalica. II Effetti metabolici della uabaina. Arch int. Pharmacodyn *80*, 336, 1949
185 *Id* Sull azione dei digitalici su alcuni enzimi. Boll. Soc. ital Biol sper *26*, 939, 1950
186 *Sherrod Th R* Effects of digitalis on electrolytes of heart muscle Proc Soc. exp Biol, N Y *65*, 89, 1947
187 *Smith J A*, and *M Post* Effect of k-strophantoside on oxygen consumption of embryonic chick hearts as measured in cartesian diver Amer J Physiol *163*, 751, 1950
188 *Smith, J A*, *M Glassman*, *A H Lind*, *M Post*, *H Sohn* and *S Warren* Effects of ouabain on beat and oxygen consumption of embryonic chick hearts. Proc Soc. exp Biol, N Y *86*, 747, 1954
189 *Smith P K*, *A W Winkler* and *H E Hoff* Calcium and Digitalis Synergism Arch int. Med. *64*, 322, 1939
190 *Smith, P W*, and *E H Crinnell* Effect of di potassium ethylenediamine tetraacetate on digitalis-produced cardiac arrhythmia Fed Proc *14*, 387, 1955
191 *Snellman, O* Concerning the contractile proteins and cardiac glycosides Scand J clin Lab. Invest. *2*, 248, 1950
192 *Snellman, O*, and *B Gelotte* A reaction between a deaminase and heart actin, and inhibition of the effect with cardiac glycoside Nature *165*, 604, 1950.
193 *Stanbury J B*, and *A Farah* Effects of the Magnesium Ion on the Heart and on its response to Digoxin J Pharmacol (Am) *100*, 445, 1950
194 *Straub, F B*, *G Feuer* and *I Lajos* Effect of drugs on Actin Nature *162*, 217, 1948
195 *Straub, W* Die Digitalisgruppe, in *Heffters* Handb der exp Pharmakol *2*, 1355, 1924
196 *Stutz, H*, *E Feigelson*, *J Emerson* and *R J Bing* The effect of digitalis (Cedilanid) on the mechanical and electrical activity of extracted and non-extracted heart muscle preparations Circulation Res. *2*, 555, 1954
197 *Szent-Györgyi, A* Chemistry of muscular contraction Academic Press Inc, New York 1951
Chemical physiology of contraction in body and heart muscle Academic Press Inc., New York 1953

150 *Perry, W L M*, and *H Reinert* The action of cardiac glycosides on autonomic ganglia Brit J Pharmacol *9*, 324, 1954
151 *Rall, J E*, *J A Wells* and *C A Dragstedt* Effect of various digitalis glycosides upon the cardioinhibitory action of acetylcholine Proc Soc exp Biol, N Y *56*, 162, 1944
152 *Ransom, V R*, and *T A Loomis* The effect of ouabain on the respiration of isometrically contracting rat auricle J Pharmacol (Am) *104*, 219, 1952
153 *Reiter, M* Wirkung von Strophanthin auf Kontraktionskraft und Sauerstoffverbrauch des Herzstreifens der Ratte Arch exp Path Pharmakol *219*, 315, 1953
154 *Reiter, M*, und *E S G Barron* Über die direkte Fermentwirkung von Herzglykosiden Arch exp Path Pharmakol *214*, 341, 1952
155 *Reiter, M* Natriumspeicherung bei der Ermüdung des isolierten Herzstreifens der Ratte Arch exp Path Pharmakol *225*, 138, 1955
156 *Ringer, S* An investigation regarding the action of rubidium and caesium salts compared with the action of potassium salts on the ventricle of the frog s heart J Physiol *4*, 370, 1884
157 *Robb, J S*, and *S Mallov* Effect of ouabain on actomyosin threads J Pharmacol (Am) *108*, 251, 1953
158 *Robb, J S* Actomyosin reactions Fed Proc *13*, 118, 1954
159 *Rothlin, E* Beitrag zum Problem der Verteilung der Pharmaka im Organismus, im besonderen der herzwirksamen Glykoside Schweiz med Wschr *74*, 217, 1944
160 *Id* Grundsatzliches zur biologischen Standardisierung herzwirksamer Praparate Pharm Acta Helv *22*, 418, 1947
161 *Rothlin, E*, und *O Schoelly* Einfluß herzwirksamer Glykoside auf die Atmung des Herzens, gemessen mit der Warburg Apparatur Helv physiol Acta *8*, C 69, 1950
162 *Rothlin, E*, und *R Bircher* Pharmakodynamische Grundlagen der Therapie mit herzwirksamen Glykosiden Ergebn inn Med *5*, 457, 1954
163 *Rothlin, E*, *M Taeschler* und *A Cerletti* Beitrag zur biologischen Wirkung von komplexgebundenem Calcium Schweiz med Wschr *84*, 1286, 1954
164 *Id* Action of Dinitrophenol and Lanatoside C on the canine heart lung preparation Circulation Res *3*, 32, 1955
165 *Rothlin, E* Unveroffentlichte Befunde
166 *Saint George, S*, *M Friedman* and *T Ishida* Intracellular Distribution of Digitoxin Proc Soc exp Biol, N Y *83*, 318, 1953
167 *Id* The cardiac and hepatic intracellular fate of Digitoxin J clin Invest *32*, 569, 1953
168 *Salter, W T*, *J Gemmel* and *L J Sciarini* Inotropic synergism between digitalis bodies and serum calcium Fed Proc *8*, 330, 1949
169 *Id* Inotropic synergism of cardiac glycoside with calcium acting on the frog s heart in artificial media J Pharmacol (Am) *96*, 372, 1949
170 *Salter, W T*, *L J Sciarini* and *B Rubin* Inotropic synergism of cardiac glycosides with calcium acting on the frog s heart in human serum J Pharmacol (Am) *97*, 314, 1949
171 *Salter, W T*, and *E A Runels* A nomogram for cardiac contractility involving calcium, potassium and digitalis like drugs Amer J Physiol *165*, 520, 1951
172 *Sampson J J*, *E C Alberton*, and *B Kondo* The effect on man of potassium administration in relation to digitalis glycosides, with special reference to blood serum potassium, the electrocardiogram and ectopic beats Amer Heart J *26*, 164, 1943
173 *Sapeika, N* Antagonism of digitalis action by ethylenediamine tetraacetic acid Arch int Pharmacodyn *97*, 373, 1954
174 *Saunders, P R*, *J L Webb* and *C H Thienes* Metabolism of the heart in relation to drug action – V Action of various drugs and other substances on some dehydrogenase systems of the heart Arch int Pharmacodyn *81*, 485, 1950

222 *Id* Respiratory activity in vitro of cardiac muscle of ouabanized dogs Fed Proc. *8*, 348, 1949
223 *Id* Inhibition of the pasteur effect in brain by certain steroids. Fed. Proc. *9*, 326, 1950
224 *Id* Utilization of C^{14}-labelled glucose by cardiac muscle treated with a cardiac glycoside. Science *113*, 64, 1951.
225 *Id* Effect of ouabain on the utilization of C^{14}-labelled glucose and pyruvate by cardiac muscle J Pharmacol (Am) *101*, 38, 1951.
[illegible]
228 *Wollenberger, A*, and *M L. Karsh* Effect of a cardiac glycoside on the contraction and the energy-rich phosphate content of the heart poisoned with dinitrophenol. J Pharmacol (Am) *105*, 477, 1952
229 *Wollenberger, A* Metabolic action of the cardiac glycosides. III Influence of ouabain on the utilization of C^{14}-labelled glucose, lactate and pyruvate by dog heart slices Arch exp Path Pharmakol *219*, 408, 1953
230 *Wollenberger, A*, *J Jehl* and *M L Karsh* Influence of age on the sensitivity of the guinea pig and its myocardium to ouabain J Pharmacol (Am) *108*, 52, 1953.
231 *Wollenberger, A* · Non-specificity of the effect of cardiac glycosides on the poly- [illegible]
[illegible] *Wood, E. H*, and *G. K. Moe* Electrolyte and water content of the ventricular musculature of the heart-lung preparation with special reference to the effects of cardiac glycosides Amer J Physiol *136*, 515, 1912, *123*, 219, 1938
234 *Woodbury, L. A*, and *H H Hecht* Effects of cardiac glycosides upon the electrical activity of single ventricular fibers of the frog heart, and their relation to the digital effect [illegible]
235 [illegible]

Adresse der Autoren
Prof Dr E Rothlin und Dr M Taeschler,
Pharmakologisches Laboratorium der Sandoz AG,
Basel (Schweiz)

198 *Taeschler, M*, and *R J Bing* Some properties of contractile proteins of the heart as studied on the extracted heart muscle preparation Circulation Res *1*, 129, 1953
199 *Tarail, R*, and *W L Williams* Some effects of ouabain and/or calcium in mice Fed Proc 7, 259, 1948
200 *Torda, C*, and *H G Wolff* Effect of convulsant and anticonvulsant agents on acetylcholine metabolism (activity of choline acetylase, cholinesterase) and on sensibility to acetylcholine of effector organs Amer J Physiol *151*, 345, 1947
201 *Trautwein, W*, und *P N Witt* Der Einfluß des Strophanthins auf das Ruhe und Aktionspotential der geschädigten Herzmuskelfaser Arch exp Path Pharmakol *216*, 197, 1952
202 *Turba, F*, und *Ch Scholtissek* *Untersuchungen mit* C^{14} *markierten Digitalis-Stoffen* Arch exp Path Pharmakol *222*, 206, 1954
203 *Waser, P G*, und *O Volkart* Wirkung von Herzglykosiden auf Actomyosin Helv physiol Acta *12*, 12, 1954
204 *Waser, P G* Bindung von Herzglykosiden an Actomyosin Helv physiol Acta *13*, C 37, 1955
205 *Weber, H H* Der Feinbau und die mechanischen Eigenschaften des Myosinfadens Arch ges Physiol *235*, 205, 1934
206 *Wedd, A M* The influence of digoxin on the potassium content of heart muscle J Pharmacol (Am) *65*, 268, 1939
207 *Weese, H* Digitalis Thieme, Leipzig 1936
208 *Wiechmann, F* Über die Beseitigung von Giftwirkungen am Herzen durch Calcium und andere zweiwertige Kationen Pflügers Arch ges Physiol *195*, 588, 1922
209 *Weizsaecker, V* Über die Abhängigkeit der Strophanthinwirkung von der Intensität der Herztätigkeit Arch exp Path Pharmakol *72*, 282, 1913
210 *Id* Über den Mechanismus der Bindung digitalisartig wirkender Herzgifte Arch exp Path Pharmakol *72*, *347*, *1913*
211 *Wells, J A*, *C A Dragstedt*, *J E Rall* and *D A Ruge* Inhibition of the cardioinhibitory action of acetylcholine by digitalis Fed Proc *2*, 93, 1943
212 *Werner, G* Zur Stoffwechselwirkung von *Strophanthin Arch int Pharmacodyn* *79*, 323, 1949
213 *Westermann, E* Zur Digitaliswirkung auf die neuromuskuläre Übertragung Arch exp Path Pharmakol *222*, 398, 1954
214 *Wilbrandt, W*, *K Brawand* und *P N Witt* Die quantitative Abhängigkeit der Strophanthosidwirkung auf das Froschherz von der Tätigkeit des Herzens und von der Glykosidkonzentration Arch exp Path Pharmakol *219*, 397, 1953
215 *Wilbrandt, W*, und *R Caviezel* Herzglykosidwirkung und Ionen Transporte bei Erregung und Erholung Arch exp Path Pharmakol *222*, 203 1954
216 *Id* Die Beeinflussung des Austritts von Calcium aus dem Herzmuskel durch Herzglykosid Helv physiol Acta *12*, C 40, 1954
217 *Wilbrandt, W* Zum Wirkungsmechanismus der Herzglykoside Schweiz med Wschr *85*, 315, 1955
218 *Wilde, W S*, and *J M O Brien* The time relation between potassium (K^{42}) outflux, action potential, and the contraction phase of heart muscle as revealed by the effluogram Abstracts 19th int physiol Congr Montreal, p 889
219 *Witt, P N* Der Einfluß des Strophanthins auf den Kaliumaustritt *aus dem mit* verschiedener Frequenz arbeitenden Frosch Sartorius Muskel Helv physiol Acta *13*, C 43, 1955
220 *Wollenberger, A* Metabolic action of the cardiac glycosides I Influence on respiration of heart muscle and cortex J Pharmacol (Am) *91*, 39, 1947
221 *Id* The energy metabolism of the failing heart and the metabolic action of the cardiac glycosides Pharmacol Rev *1*, 311, 1949

222 *Id* Respiratory activity in vitro of cardiac muscle of ouabanized dogs. Fed Proc *8*, 348 1949

223 *Id* Inhibition of the pasteur effect in brain by certain steroids. Fed Proc *9*, 326, 1950

224 *Id* Utilization of C^{14}-labelled glucose by cardiac muscle treated with a cardiac glycoside Science *113*, 64, 1951

225 *Id* Effect of ouabain on the utilization of C^{14} labelled glucose and pyruvate by [illegible]

[illegible]

227 *Wollenberger, A*, and *J Jehl* Influence of age on rate of respiration of sliced cardiac muscle Amer J Physiol *170* 126, 1952

228 *Wollenberger, A*, and *M L. Karsh* Effect of a cardiac glycoside on the contraction and the energy rich phosphate content of the heart poisoned with dinitrophenol J Pharmacol (Am) *105*, 477, 1952

229 *Wollenberger, A* Metabolic action of the cardiac glycosides III Influence of [illegible]

230 [illegible]

231 [illegible]

[illegible] 1938

234 *Woodbury L A* and *H H Hecht* Effects of cardiac glycosides upon the electrical activity of single ventricular fibers of the frog heart, and their relation to the digitalis effect of the electrocardiogram Circulation *6*, 172, 1952

235 *Zunz, F*, und *E Rentz* Über die Wirkung einiger Gefäß- und Herzmittel auf die Cholinesterase im Blut Arch exp Path Pharmakol *195*, 329, 1940

Adresse der Autoren
Prof Dr E Rothlin und Dr M Taeschler,
Pharmakologisches Laboratorium der Sandoz AG,
Basel (Schweiz)

Aus der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Heidenheim an der Brenz
(Chefarzt Dr Fritz Pendl)

Herzstoffwechsel und Therapie

Von F PENDL

Die Aufforderung der Schriftleitung zu dieser Arbeit wird um so lieber befolgt, als dadurch eine Gelegenheit gegeben ist, an sichtbarer Stelle erneut für die Auffassung zu werben, daß ein insuffizientes Herz nicht nur die bisher im Vordergrund stehenden hämodynamischen Probleme bietet, sondern viel mehr im Licht der *energetischen Vorgänge in seiner Muskulatur gesehen werden sollte* Denn Stoffwechselprozesse sind die ersten, die bei einer Überlastung und beginnenden Dekompensation des Herzens Not leiden, sie bestimmen auch später die Form- und Leistungsänderungen des Herzens mit, beeinflussen seine Ansprechbarkeit auf Arzneimittel, und ihre Berücksichtigung verfeinert die Diagnostik und bereichert die Therapie *Da sich Krankheitsbegriff und Krankheitsverläufe zeitbedingt ändern*, erscheint mir eine solche Auffassung heute besonders berechtigt, da z B der neue Begriff der «Managerkrankheit» eine Reihe von Erscheinungen unter einen Nenner zu bringen trachtet, deren Vielfalt noch keineswegs aufgeklärt ist und zum Teil sicher auf schwer faßbaren Stoffwechseländerungen beruht, wie sie etwa bei Vernachlässigung der Skelettmuskulatur auftreten, welche mit dem Myokard in sehr engen Wechselbeziehungen steht

Zum Verständnis des Folgenden seien einige Beobachtungen über Bau und Stoffwechsel des quergestreiften, insbesondere des Herzmuskels in Erinnerung gerufen

Man bittet, die Arbeit wie folgt zu zitieren
Pendl, F Herzstoffwechsel und Therapie Fortschr Kardiol *1* 240–296 S Karger, Basel/New York 1956

I. Morphologie des quergestreiften Muskels

Als Arbeitselemente des Herzmuskels sind seine Fasern anzusehen, die mit denen des quergestreiften Skelettmuskels große Ähnlichkeit haben. Wenn man aber berücksichtigt, daß der Herzmuskel zu immerwährender Tätigkeit gezwungen ist, die aus getrennten Einzelkontraktionen besteht, während die natürliche Aktion des Skelettmuskels eine tetanische ist[116] und die Möglichkeit zu langen Ruhe- und daher Erholungsperioden enthält, dann wird es klar, daß Unterschiede in Bestand und Ausnutzung energieliefernder und umwandelnder Substanzen und auch in der Struktur bestehen müssen.

a) Normale Verhältnisse

Die quergestreifte Herzmuskelfaser ist von einer feinen strukturlosen Membran, dem Sarkolemm, umschlossen, welche das spezifische Ionenmilieu des Faserinneren von dem der Umgebung trennt und die von Nervenendigungen kommenden Impulse weiterleitet, wobei Störungen im umliegenden Ionengleichgewicht und elektrische Spannungen auftreten. Das innerhalb des Sarkolemms liegende Protoplasma enthält zahlreiche Kerne, deren Masse beim gesunden Herzen in einem ganz bestimmten Verhältnis zur Menge des Protoplasmas steht[86]. Sie sind im Gegensatz zu den randständigen Kernen der Skelettmuskelfaser zentral angeordnet, liegen also als Stoffwechselzentrum der Zelle in dem Punkt[23], wo jede Änderung im Milieu der Faser oder im umgebenden Blut am feinsten wahrgenommen werden kann[20]. Außer diesem undifferenzierten Sarkoplasma enthält die Muskelfaser die eigentlichen kontraktilen *Elemente*, die in der Längsrichtung verlaufenden Myofibrillen, welche im wesentlichen aus hochmolekularen Eiweißkörpern gebildet werden. Durch dünne Querstreifen – sogenannte Z-Membranen – werden in den Muskelfasern einzelne Abteilungen gebildet, die man Sarkomere nennt. Diese sind in ihrem Innern nicht einheitlich. Nahe der Z-Membran erscheinen sie im Mikroskop heller, in der Nähe der Mitte dunkler. Dieser dunklere Streifen ist nochmals von einer helleren Membran unterteilt. Ihrem Verhalten im polarisierten Licht entsprechend werden die der Z-Membran nahe gelegenen «isotropen» Anteile «I-Band» genannt, die dazwischen gelegenen «anisotropen» Anteile sind die «A-Bänder». Die im A-Band liegende hellere Zwischenschicht nennt man nach ihrer Lage in der Mitte des Sarkomers die «M-Membran»[139]. Die I-Banden sind

reich an Lipoiden, während Ca und Mg, diese wichtigen Stoffe bei der Muskelkontraktion, vorwiegend in den A-Banden lokalisiert sind[31]. Bei der Kontraktion treten Stoffverschiebungen in diesen Gebieten auf. Die Elektronenmikroskopie zeigt, daß in den quergestreiften Muskelfasern Fibrillen durch die isotropen und anisotropen Scheiben kontinuierlich durchlaufen[31]. Weiter erhöht ein reichhaltiges Netz besonderer Fäden, das die Fasern umgibt und an ihrer Oberfläche haftet, die mechanische Stabilität des Muskels und schützt die empfindliche kontraktile Substanz und das dünne Sarkolemm gegen äußere Störungen. Ihrer Struktur nach müssen diese Fäden sehr elastisch sein[121].

Normale Herzkammern verschiedenen Gewichtes und verschiedener Individuen sollen etwa 38 Milliarden definierte Faserelemente haben, deren Anzahl in der linken und rechten Kammer gleich groß ist[85], so daß ihr mittleres Segmentvolumen dem Muskelvolumen einer Kammer einfach proportional sein muß. Normale Herzen haben also ein gleichartiges muskuläres Standardgerüst, dessen Proportionen sich während des einfachen Funktionswachstums nach der Geburt nicht ändern. Die Leistungssteigerung des Herzens während des Körperwachstums führt zu einer Dehnung der Herzmuskelfasern. Dadurch entsteht eine relative Oberflächenvergrößerung, zu der beim gesunden Jugendlichen ein echtes Wachstum der Koronargefäße mit Zunahme der koronaren Strombahn und Durchblutung kommt. Die anfangs überdehnte Faser kann dann bis zu ihrer dem Anspruch des Erwachsenen entsprechenden Größe heranwachsen. Hier sei an klinische Beobachtungen erinnert, wonach es bei unserer heutigen Jugend, die häufig noch an den Folgen der Unterernährung und nervösen Überlastung des Krieges leidet, öfters zu Herzbeschwerden kommt, für die sich organische Unterlagen mit den gebräuchlichen Mitteln nicht beibringen lassen. Störungen der eben beschriebenen Elemente eines normalen Wachstums der Herzmuskelfasern mögen die Ursache dieser Beschwerden und gelegentlichen Insuffizienzerscheinungen sein. Förderung der Durchblutung, bessere Ernährung sowie körperliche Schonung des gefährdeten Kindes sind daher im Interesse des notleidenden Myokardstoffwechsels angezeigt.

b) Krankhafte Umbauvorgänge im hypertrophischen und insuffizienten Herzmuskel

Bei der Hypertrophie nach unphysiologischen Mehrleistungen wird das mittlere Herzgewicht, das beim normalen gesunden Mann etwa 300 g beträgt[119], oft erheblich überschritten. Das harmonische Wachstum der Herzmuskelfasern bei gleichbleibender Fasermenge kann aber nur bis zu einem bestimmten «kritischen» Herzgewicht aufrechterhalten werden [illegible]
die is [illegible]
entste [illegible]
die durch das Bestreben nach Oberflächenvergrößerung gekennzeichnet sind. Die normalerweise fast zylindrischen Herzmuskelfasern können im «schweren Herzen»[85] tiefe, längs verlaufende Rillen zeigen, die oft eine Kapillare mantelartig umschließen. Es kommt anfangs nicht nur zu einer Verdickung, sondern auch zu einer Vermehrung von Fasern und Kernen, welche durch Längsspaltung an physiologisch vorgebildeten Stellen bewirkt wird[83, 84]. Die Zahl der Fibrillen soll[7] in hypertrophischen Fasern wohl relativ *etwas* geringer sein als bei normalen. Dafür ist aber der gesamte Querschnitt der Faser so viel größer als in der Norm, daß darin eine gleiche Zahl, wenn nicht mehr, Muskelsäulchen vorhanden sein müssen wie in dem Querschnitt der normalen Fasern. Es kommt endlich zu einer relativen Abnahme der Kernmasse, was die Insuffizienz des hypertrophen Herzens fördert.

Die allgemeine Ödemneigu[illegible]
frühzeitig auch zum Faserödem [illegible]
Myofibrillen [illegible]

[illegible] ist im Zusammenhang mit dem vermehrten Eindringen von Natrium in die beschädigte und an Kalium verarmte Herzmuskelzelle zu sehen.

Die Entwicklung der kapillaren Strombahn bleibt mit wachsendem Herzgewicht bald hinter den Erfordernissen des Stoffaustausches in der pathologisch vermehrten Muskelmasse zurück. Auch bei relativ gesunden Kranzgefäßen kann deren vasomotorische Erweiterungsfähigkeit dann nicht ausreichen, um bei einer Steigerung des Stoffwechsels den Sauerstoffverbrauch ohne seine bessere Ausnutzung durch Mehrdurchblutung allein zu decken[87]. Im Laufe der

Hypertrophie sind außerdem die feineren Gefaße meistens sklerotisch geschadigt[8, 9] und konnen sich dem Bedarf noch weniger anpassen. Daher ereignen sich im weiteren Verlauf der Erkrankung fruhzeitig lokale, gefaßbedingte Stoffwechselkatastrophen mit winzigen Schwielenbildungen im Myokard[20], da kleine Äste oft schwerer und früher erkranken als die großen.

Wegen der verringerten Kernmassen und dem langeren Weg durch die verdickten Muskelfasern, wegen der weiteren Erschwerung des Stoffaustausches durch Faserodem und Verminderung der koronaren Durchblutung kommt es nicht nur zu einer Hemmung der Zufuhr von Nahrstoffen und des Abtransports von Schlacken im kranken Herzmuskel, sondern auch zu einer weiteren Steigerung seines durch unrationelle Arbeit ohnehin erhohten Energiebedarfs.

II. Eiweißverbindungen im Herzen

a) Muskeleiweiß

Die Hauptmasse des Muskels besteht aus Eiweiß. Man kann daraus verschiedene Fraktionen gewinnen. Die wichtigsten sind die Albumine mit etwa 28%, Globulin X mit 20%, Myosin 40% und Tropomyosin 5%[31]. Dann sind noch unlosliche Proteine vorhanden, die dem Stroma der Muskelfaser angehoren durften. Der wesentliche Baustoff der Myofibrillen ist das Myosin, welches als das kontraktile Element der Muskelfaser gelten kann.

Rontgenoptische und vergleichende Untersuchungen der Doppelbrechung von Myosinfaden und Muskelfasern lassen diesen Schluß zu[31]. Diese geheimnisvolle Substanz hat außerdem noch dadurch besonderes Gewicht, weil sie als funktionierendes Ferment (ATPase) mit dem Zerfall der Adenosintriphosphorsaure zusammenhangt[32, 33, 138], welche die Kontraktionsenergie liefert. Im Zusammenhang mit der Muskelkontraktion verbindet sich das Myosin mit einem spater gefundenen Stoff[139, 145], welcher den Namen Actin erhielt und in zwei Formen auftreten kann, die reversibel ineinander übergehen. Die F- (fibrillare) Form des Actins verbindet sich mit dem Myosin zu Actomyosin, einem Komplex, der für die Muskelkontraktion von ausschlaggebender Bedeutung ist. Er kann unter der Einwirkung von Adenosintriphosphorsaure (ATP) wieder in Myosin und Actin dissoziieren. Das Actomyosin kann aus Muskelsubstanz in feinen

Faden extrahiert werden Ein solcher Faden, der in gestrecktem Zustand eine bestimmte Länge und Dicke hat, kontrahiert sich mit einer geeigneten Salzlösung bei gleichzeitiger Anwesenheit von ATP, wenn diese Faktoren in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen Dieser Versuch kann als Modell für die Muskelkontraktion gelten, bei der sich auch die Spannungsänderung über das Actomyosin zu vollziehen scheint, indem eine vorübergehende Faltung der Polypeptidketten oder jedenfalls eine Änderung ihrer Anordnung eintritt, die bei einer Rückkehr zum alten Milieu wieder aufgehoben wird Möglicherweise kommt die Kontraktion der Fibrille durch Aneinanderlagerung von Myosin- und Actinketten zustande, wobei die kugelige G Form des Actins in seine F-Form, die langgestreckte, fadenförmige Moleküle darstellt, übergeht und das Myosin einen Zustand starker Faltung annimmt[31]

b) *Bluteiweißkörper*

Diese Verhältnisse wurden deshalb etwas genauer geschildert, weil sie die äußerst komplizierte Verbindung morphologischer Elemente und chemischer Reaktionen besonders deutlich machen und die große Rolle ins rechte Licht setzen, welche auch die Bluteiweißkörper dabei spielen Sie sind die Eiweißquelle der Organe[36, 37, 90, 130] und das Substrat eines dauernden chemischen Prozesses, bei dem die einzelnen Aminosäuren des Plasmas, ja auch einzelne ihrer Molekülgruppen und Atome, mit dem Zelleiweiß in ständigem Austausch stehen Ein Defizit am Plasmaeiweiß wird vor allem von der Muskulatur immer wieder ausgeglichen, sofern dies durch die Nahrungsaufnahme nicht möglich ist Die Kenntnis dieser Dinge ist daher bei der klinischen Beurteilung und Behandlung von Herzkranken wichtig und z B für das Verständnis der Pathogenese von Herzmuskelschaden bei falscher Eiweißzusammensetzung des Blutes (Dysproteinämie) aufschlußreich

Die Bluteiweißkörper, welche sich in der Klinik u a durch die Bestimmung der elektrophoretischen Beweglichkeit in die beiden großen Gruppen der Albumine und Globuline trennen lassen, stehen beim Gesunden in weitgehend konstantem Verhältnis zueinander Da sie im Blut in kolloidaler Lösung sind und eine sehr große Oberfläche mit entsprechender Kraftentfaltung repräsentieren, können Änderungen ihrer Relation bedeutende Auswirkungen auf

den Organismus haben. So stellt die häufige Verminderung der Albumine bei Herz- und Leberkranken eine der Ursachen der Ödembildung dar, weil ihre kleinen Teilchen von einem besonders umfangreichen Wassermantel umgeben sind und eine wichtige Aufgabe bei der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes haben, dessen Absinken den Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen fördert.

Den einzelnen Eiweißfraktionen fallen auch bestimmte Transportfunktionen zu, unter denen die der Albumine für Digitalisglykoside für unser Thema besonders interessant sind. Vom Digitoxin soll z. B. 0,01 mg durch 1 mg Albumin gebunden werden[66, 157]. Artfremdes Eiweiß hemmt die Wirkung des Digitoxins, arteigenes tut dies nicht[15]. Es wird daraus geschlossen, daß das an fremdes Serum gebundene Pharmakon von den Herzmuskelzellen nicht aufgenommen werden kann. Das Digitoxin scheint von allen Digitaliskörpern am stärksten am Serumeiweiß zu haften, und es ist hervorzuheben, daß gerade dieser Körper besonders schnell in die Organe der Versuchstiere übergeht und dort gebunden wird[15, 80]. Strophanthin und Digilanid C haften am Eiweiß viel weniger fest[61, 62, 78]. Parallel zu diesen auch für andere Glykosidarten bekannten Bindungsverhältnissen scheint auch die Art der pharmakologischen Wirkung zu gehen[15]. Strophanthin und Digilanid C zeigen sich am ungehemmtesten bei Dysproteinämien, wo andere Glykoside bereits in ihrer Leistungsfähigkeit beschränkt sind. Damit wäre die mangelhafte Brauchbarkeit von Digitalispräparaten bei gewissen Krankheiten, wie Hungerdystrophie, erklärbar, die mit Kreislaufstörungen einhergehen.

Chronische Herzinsuffizienz führt sehr häufig zu einem Absinken der gesamten Bluteiweißkörpermenge, vorher aber noch zu einer Verminderung der Albumine und einem gleichzeitigen Ansteigen eines Teiles der Globulinfraktion, der Gammaglobuline[103, 107]. Solche Veränderungen gehen meist parallel der Schwere und Dauer des Krankheitsbildes und deuten vor allem dann eine schlechte Prognose an, wenn das Gesamteiweiß vermindert ist[103]. Bei den meisten entzündlichen Erkrankungen findet man eine Albuminabnahme und Globulinzunahme im Serum, ganz ähnliche Bilder wie bei Herzkrankheiten, wo ja Infekte so deletären Einfluß haben können. Im gleichen Sinne wirksame Einflüsse auf das humorale Blutbild mögen sich hier addieren. Andererseits könnten die im Verlauf schwerer Infektionskrankheiten eintretenden Veränderungen im Eiweiß-

spektrum unter den Ursachen sein, welche in der Klinik zu den bekannten Kreislaufschaden im Laufe von schweren Infekten führen

c) Myokardosesyndrom

Veränderungen im Bluteiweißbild – Dysproteinämien – können Rückwirkungen haben, die sich aus der Funktion der einzelnen Fraktionen ergeben Sie dienen nicht nur als Eiweißquelle und Transportmittel, sondern beteiligen sich darüber hinaus an den Gerinnungsvorgängen, dienen als Puffersubstanzen, halten den kolloidosmotischen Druck und die Viskosität aufrecht und sind damit kreislaufbestimmende Faktoren von entscheidendem Rang Bei verschiedenen Erkrankungen mit Störungen im Bluteiweißgefüge treten Kreislaufsymptome auf, die diesen Störungen zugeschrieben werden Sie werden unter dem Begriff der Myokardose heute stark beachtet[137] Man findet hämodynamisch unbegründete Brady- oder Tachykardien, die sich durch Digitaliskörper oder physikalische Maßnahmen nur schwer beeinflussen lassen und leicht in das Gebiet der «vegetativen Dystonie» verwiesen werden Abschwächung oder Spaltung des ersten Herztones an der Spitze kommen vor, ferner Galopprhythmus, Zyanose und Dyspnoe, Neigung zu Ödemen und vor allem zu Hypotonie Im EKG sieht man Senkungen der S-T-Strecke, P Q und Q T-Verlängerungen und gelegentlich vorzeitiges Einfallen des zweiten Herztones, was auf gleichzeitige Elektrolytverschiebungen im K-Ca Bereich hinweist und dem Bild einer energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz entspricht[84] Es gibt verbreiterte Kammerkomplexe, verstrichene T-Zacken und allgemeine Niederspannung[1] Solche EKG-Veränderungen[104] ließen sich auch im Tierversuch bei Erzeugung einer Dysproteinämie an der Ratte mit Albuminverminderung und Globulinzunahme nach zwei- bis dreimonatiger Dauer der Einwirkung hervorrufen[78, 90, 124] Histologisch findet man bei spontanen wie experimentellen Dysproteinämien[90] Verquellungen der Herzmuskelfaser mit besonders deutlicher Zeichnung ihrer Querstreifung, die dann bis zur vollen Ausbildung des Fibrillenzerfalls und der Sarkolyse fortschreiten und bis zur Fibrose führen können Bei Wiederauffütterung der Tiere bilden sie sich nur langsam zurück, während Leberveränderungen (Schwund der Fett- und Glykogenablagerung, Veränderung der Zellkerne) viel später auftreten und rascher wieder ausheilen Die Erklärung dieser Myokardose scheint weniger in Störungen der

Kapillarpermeabilität mit «Proteinurie ins Gewebe» zu liegen als vielmehr darin, daß die pathologisch veränderten und verminderten Plasmaproteine ihre normale Funktion der ausreichenden Eiweißversorgung der Muskulatur nicht mehr erfüllen können[90].

Die klinischen Zeichen dieser Störung können mehr oder weniger stark ausgeprägt und von den Symptomen der Grundkrankheit überdeckt, daher oft schwer zu deuten sein. Sie können bei schweren chronischen Erkrankungen der Leber, der Nieren, des Pankreas, bei Coma diabeticum, uraemicum, hepaticum und apoplecticum, bei chronischen Magen-Darm Affektionen, Sprue, Hungerdystrophie und andern Mangelzuständen auf dem Ernährungssektor gefunden werden[106, 156], bei Infektionskrankheiten, wie Diphtherie und Typhus, Anginen, Verbrennungen und Dermatosen, nach Röntgenbestrahlungen und vor allem bei malignen Tumoren. Sie können auch im Circulus vitiosus entstehen, indem die primäre Herzkrankheit auf dem Wege über die Leberstauung dort neben anderen Schädigungen auch Bluteiweißveränderungen und rückwirkend Kreislaufstörungen auslöst, die mit den hämodynamischen Veränderungen der Herzleistung vorerst gar nichts zu tun haben.

d) Leberschaden bei Herzinsuffizienz

Denn die Leber ist die Bildungsstätte und das Depotorgan von Bluteiweißkörpern und dasjenige Organ, das bei Herzinsuffizienz durch die Rückstauung des Blutes besonders früh und empfindlich in Mitleidenschaft gezogen wird. Die Leber baut die Albumine auf und scheint auch Vorstufen fertiger Proteinfraktionen an das Blut abzugeben, welche durch Zellen des retikuloendothelialen Systems weiter verarbeitet werden, das enge Beziehungen zu den Globulinen hat. Die Leber hat auch Eigenschaften, welche Sauerstoffmangel für das Herz erträglicher machen können und die einem Stoff zugeschrieben werden[115, 116, 117], der, in der Milz gebildet, über Durchblutungsänderungen im Stromgebiet der Arteria hepatica zu Ausschüttung von herzwirksamen Stoffen aus der Leber führen soll. Diese scheinen ähnliche Eigenschaften wie das Strophanthin zu haben. Die große chemische Ähnlichkeit zwischen Herzglykosiden und gewissen Nebennierenhormonen deutet den Weg an[41], auf dem vielleicht die Aufklärung der Strophanthinwirksamkeit liegt. Bei kardial bedingten wie auch bei anderen Leberschädigungen dürfte dieser Stoff fehlen, was zu einer weiteren Steigerung des ohnehin

schon erhöhten Sauerstoffverbrauches kranker Herzen führen kann. Klinische Symptome, welche von andern Krankheiten mit Grundumsatzerhöhung her bekannt sind, lassen solche Zustände manchmal erkennen.

e) Therapie

Die Behandlung von herzschädigenden Eiweißveränderungen muß sich daher auf eine geeignete Diät und Leberbehandlung einstellen. Hier hat sich vor allem eine eiweißreiche Kost durchgesetzt[13, 23, 105, 141], die auch sonst reich an Kalorien ist, um Verluste an Körpereiweiß zu vermeiden, das bei Nahrungsmangel zur Deckung anderweitiger Stoffwechselbedürfnisse verwendet werden konnte. Zur Ergänzung kann man Aminosäuregemische geben, denn es ist nicht nötig, dem Körper Aminosäuren nur im Verband des Eiweißmoleküls anzubieten[36], da dieses bei der Verdauung ja doch zu niedrigeren Bausteinen zerlegt wird. Außer tierischem Eiweiß wird auch leicht verdaulicher Quark und Kasein bevorzugt verwendet. Auch die Carrelkur, welche den Flüssigkeitsbedarf des Kranken mit Milch deckt und genügend Eiweiß zuführt, sollte wieder mehr zu Ehren kommen. Auch die Notwendigkeit von Kohlenhydraten zum Schutz und Aufbau von Leberglykogen ist zu betonen. Günstig wirkt die Injektion oder perorale Einnahme von ungereinigten Leberhydrolysaten, wie Ripason, Prohepar usw., deren Wirkungsmechanismus hier nicht beschrieben werden kann. Eine Steigerung des günstigen Einflusses dieser Mittel ließ sich auch bei uns durch ihre Kombination mit Lävulose erzielen[65], denn sie ist ein Kohlenhydrat mit besonderer Affinität zur Leber. Ihre Verwertung kann durch gleichzeitiges Vorhandensein von Vitamin B_1, gebessert werden. Aminosäurebelastungskurven bei Gesunden und bei Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern zeigten, daß die Vitamine der Gruppe B sowohl die intestinale Resorption als auch den Verbrauch der Aminosäuren im menschlichen Körper steigern. Die Verände-[illegible]

G [illegible]

sy [illegible]

is [illegible] bei Gesunden, bei Patienten mit Leberschaden aber tritt sie kaum in Erscheinung. Dieser Therapie gegenüber tritt die direkte Einwirkung auf den Eiweißhaushalt durch Albumininjektionen oder -infusionen, eventuell auch Bluttrans-

fusionen, bei den in der inneren Medizin gebrauchlichen Indikationen mehr in den Hintergrund

III. Energiereiche Phosphorverbindungen

a) Adenosintriphosphorsaure (ATP)

Die eigentliche Quelle der Muskelkontraktion ist die energiereichste Stufe der organischen Phosphorverbindungen des Korpers, die schon fruher genannte ATP, die bei der Kontraktion des Muskels mit der kontraktilen Substanz unter Abspaltung eines Phosphatmoleküls reagiert[31], wobei die Energie der Phosphatbindung in mechanische Leistung umgesetzt wird Auf welche Weise dieser Übergang stattfindet, ist nicht bekannt Diskussionen darüber, ob er die Kontraktions- oder Erschlaffungsphase bei der Muskelzuckung einleitet, sind im Sinne der Kontraktionsphase entschieden[145]

Eine weitere fur die Herzaktion wichtige Eigenschaft der ATP ist es, dem ruhenden Muskel Dehnbarkeit zu verleihen, die er bei volligem Fehlen dieser Substanz, z B in der Totenstarre, vollig verliert Damit wird die Bedeutung rein hamodynamischer Gesichtspunkte eingeschrankt, welche z B eine vergroßerte Anfangsfüllung und die damit verbundene großere Lange der Herzmuskelfaser als alleinige Voraussetzung jeder Erhohung der Herzmuskelleistung ansehen[136] Mitentscheidend ist hier gewiß der Gehalt an freier ATP, der nach jeder Kontraktion im Herzen noch ubrigbleibt und dort seine «Weichmacherwirkung» zu entfalten vermag

Als Speicher energiereicher Phosphatbindungen, aus dem sich die ATP unmittelbar erneuern kann, ist das Phosphokreatin anzusehen Es kann mit Hilfe des Zuckerstoffwechsels aus Kreatin und anorganischem Phosphat gebildet werden und Phosphat immer nur in Beziehung zum Adenylsauresystem und nach dessen Erfordernissen abgeben[5]

Die Aufspaltung energiereicher organischer Phosphatverbindungen ist nicht nur die unmittelbare Energiequelle der Muskelkontraktion, sondern überhaupt der meisten energetischen Vorgange in der lebenden Zelle und hier in ihrer Wirkung ungefähr dem elektrischen Strom als Kraftübertrager vergleichbar Dazu ist ein Phosphatkreislauf notwendig, der Energie für mechanische, osmotische und andere Leistungen abgeben und aus verschiedenen Stoffwechsel-

prozessen auch aufnehmen kann Er dient zur Synthese von Fermenten, zum Transport durch die Nierentubuli, die Darmwand oder andere Grenzflachen und spielt bei den Umwandlungen des KH-, Fett, Eiweiß und Mineralstoffwechsels eine entscheidende Rolle Dieser Kreislauf beginnt im Organismus mit dem Aufbau organischer, zunehmend energiereicher Phosphorverbindungen aus anorganischem Phosphat über die Glykolyse und Verbrennung von Zucker und anderen Nährstoffen Phosphatgruppen werden dann auf das Adenylsauresystem übertragen, um in diesem gegebenenfalls weitergereicht und zu hoherwertigen Verbindungen aufgeladen zu werden Durch Aufspalten der energiereichsten Verbindung dieses Systems, der ATP, werden seine Krafte endlich auf das Erfolgsorgan übertragen, auch auf die Herzmuskelfibrille, wo der Zustand des Muskeleiweißes geändert und die Kontraktion ermöglicht wird

b) *Das Adenylsauresystem*

Das Adenylsauresystem, welches als Empfänger, Träger und Umwandler großer Energiemengen gilt, laßt sich aus Bausteinen der Nukleinsauren herleiten, die Bestandteile der Zellkerne sind Drei seiner Verbindungen, Adenosin-Mono-, -Di- und -Triphosphorsaure, haben vor allem therapeutische Bedeutung gewonnen Mit zunehmendem Phosphatgehalt werden sie großer in ihrer Leistungsfähigkeit, aber kürzer in ihrer Wirkungsdauer Diese Verbindungen lassen sich zwar isoliert darstellen, aber es besteht die große Wahrscheinlichkeit, daß sie in der Zelle keine so streng getrennten Individuen sind, rasch ineinander übergehen konnen und untereinander ein sogenanntes «Fließgleichgewicht» bilden Sie würden also *nur* eine Art Kunstprodukt darstellen, das in der Natur nicht so isoliert vorhanden ist Da die ATP als energiereichste und wirksamste Stufe schwer zu gewinnen, schlecht haltbar und mit unangenehmen Nebenwirkungen auf den Kreislauf begabt ist, wie Herabsetzung von Frequenz und Kontraktionskraft des Herzens, Blockbildung, Angina pectoris Schmerzen und Blutdruckveranderungen, ist die Frage bedeutungsvoll, ob durch die Zufuhr leichter darstellbarer Verbindungen, vor allem der Adenosinmonophosphorsaure, im Korper die hoherwertigen Verbindungen entstehen konnen Es gibt Arbeiten[2], welche das bejahen Nach häufiger Anwendung solcher Mittel sind auch wir geneigt, anzunehmen, daß diesem energiereichsten Substrat zugeschriebene Stoffwechselwirkungen auch durch

die Zufuhr niedrigerwertiger Praparate zu erzielen sind*. Gefäßwirkungen der Adenylverbindungen beruhen auf ihrem Einfluß auf Muskeln und Nervenendigungen der kleinen Blutgefaße und wirken sich in niedrigeren Konzentrationen regulierend, in großeren im Sinne von Gefaßerweiterungen bis zu Kollapserscheinungen aus. Unterstützt werden diese unmittelbar pharmakologisch ausgewerteten Einflüsse durch die spater einsetzenden, aber nachhaltigeren Stoffwechselwirkungen[29], die aus den energieübertragenden und reaktionsfördernden Eigenschaften des Systems erklarbar sind.

c) Therapie

Herzschadigungen durch Beeintrachtigung der Funktion der ATP sind sicher häufig, ihre klinische Erkennung und Verwertung steckt aber noch im Anfangsstadium. Solche Storungen konnen z. B. durch verminderten Gehalt des Muskels an ATP infolge Hemmung ihres Aufbaues entstehen. Eine solche tritt im Gewebe bei Sauerstoffmangel ein[56]. Dieser Zustand einer chronischen Anoxamie findet sich z. B. im hypertrophischen Herzmuskel, weil dieser weniger okonomisch arbeitet als der gesunde. Der darauf folgende Ausfall von ATP im Myokardgewebe ist daher wahrscheinlich mitverantwortlich dafür, daß die Hypertrophie, welche ursprünglich zweckmaßig der Aufrechterhaltung der Herzleistung dienen soll, schließlich nicht mehr ausreicht, um die Insuffizienz des Herzens zu vermeiden. Ein solcher Abfall der ATP ist beobachtet und in der Literatur bekannt[94]. Eine Verminderung ihrer Wirkung kann aber auch bei Storungen der Ausnutzbarkeit von ATP entstehen. Die Blockierung ihrer Aktivierungssubstanz, des Fermentes ATPase, das mit dem Myosin in Beziehung steht, kann solche Storungen verursachen. Das kommt nach gewissen Vergiftungen, z. B. mit Barbitursaurepraparaten und Veratrin, vor. Im EKG sollen sich nach solchen Mangelerscheinungen ähnliche Bilder finden wie bei Hypokaliamie.

Zur Therapie eignen sich nach dem Gesagten die niedrigerwertigen Adenylverbindungen, weil sie weniger Nebenwirkungen

* [illegible] energetisch verschiedener [illegible] beiter *Adams* die [illegible] saure, Adenosinmonophosphorsaure und Adenosin geprüft und Steigerungen der Kreatinwerte sowie Veranderungen des Gehaltes an Milchsaure und Brenztraubensaure im Blut festgestellt Diese Befunde traten nach *ATP* schneller und ausgepragter in Erscheinung, waren aber auch nach *AMP* deutlich[1b]

haben und haltbarer sind. Ihre Zufuhr kann dann eine Substitutionstherapie bedeuten, wenn es an ATP mangelt oder zuviel davon verbraucht wird. Die große Wirksamkeit kleiner Dosen macht es aber wahrscheinlich, daß es sich hier auch um eine Wirkung im Sinne eines katalytischen Fermentes handelt, zu dessen Bildung die Phosphatgruppen ja beitragen. So gesehen wird die Einwendung gegenstandslos, daß die von uns und andern verwendeten kleinen Dosen zu gering seien, um eine Substitutionstherapie zu betreiben.

Die intravenöse Anwendung von ATP haben wir bei Herzkranken aus den oben genannten Gründen ganz verlassen. Von AMP-Präparaten geben wir mehrmals im Tag 20 mg intramuskulär, per os oder als Zäpfchen und führen ihre gute Wirkung bei Angina pectoris, Koronarinfarkt, chronischer Herzinsuffizienz und Erschöpfungszuständen sowohl auf die schnell eintretende gefäßerweiternde wie auf die später, aber nachhaltiger einsetzende Stoffwechselwirkung zurück. Wir geben diese Präparate auch zur Unterstützung der Stoffwechselwirkung anderer Substanzen, deren Reaktionen zur Aufnahme in den Energiehaushalt über Phosphorylierungen verlaufen. Wir kombinieren also mit Nebennierenrindenhormonen, mit Zucker, mit verschiedenen Leberschutzpräparaten und mit Vitamin B.

IV. Kohlenhydratstoffwechsel

a) *Umfang des Herzstoffwechsels*

Vom Adenylsäuresystem ausgehend gelangt man bei der Besprechung der den Herzmuskel am meisten bestimmenden Stoffwechselfaktoren weiterhin zum Kohlenhydratstoffwechsel. Der Sauerstoffverbrauch des Herzens wird in seinem Ausmaß vorwiegend von Kohlenhydratumwandlungen bestimmt. Man kann ihn beim Gesunden als Maß für den Energieverbrauch des Herzens annehmen. Er wird, da das Herz zum Unterschied von anderen Organen ununterbrochen tätig ist, auf 7–20% des gesamten Grundumsatzes des Körpers geschätzt[108]. Weil das Herzgewicht nur etwa 0,4% des gesamten Körpergewichtes darstellt, beträgt sein Umsatz also das 16–20fache des Durchschnitts im übrigen Körpergewebe[125]. Er kann in Abhängigkeit von vielen Faktoren, wie Muskelarbeit,

unrationelle Arbeit bei Klappenfehlern, Hypertrophie, Arrhythmien, Fieber usw., auf das Mehrfache steigen

b) *Milchsäure*

Schon bei der Wiederherstellung des Phosphorkreatins, das als Phosphatreserve zur unmittelbaren Erneuerung der bei der Kontraktion zerfallenden ATP dient, sind Umwandlungen des Muskelglykogens notwendig. Bei seinem glykolytischen Abbau kann Phosphorkreatin regeneriert werden. Es entsteht dabei Milchsäure, die unter normalen Verhältnissen großteils wieder zum Aufbau von Glykogen verwendet wird. Sie wird auch bei der Tätigkeit des Skelettmuskels reichlich gebildet und dient neben anderen Stoffen, wie Brenztraubensäure und glukoplastischen Aminosäuren[31], in hohem Maß der Energieversorgung des Herzens. Unter physiologischen Verhältnissen wird der Erholungsstoffwechsel zum Neuaufbau der Adenosintriphosphorsäure und damit zur Wiederherstellung der Kontraktionsenergie des Herzens hauptsächlich durch Oxydation *der Blutmilchsäure bestritten, während Herzglykogen und Glukose* weitgehend geschont werden. Milchsäure wird bei stärkerer Arbeit des Skelettmuskels vermehrt gebildet, kann aber von diesem nicht oder nur ungenügend wieder verwertet werden[77]. Sie muß vielmehr, um neuerdings als Energiespender für den Skelettmuskel zu dienen, erst den Umweg über die Leber machen, um dort in Glykogen verwandelt zu werden. Dieses wird dort gehortet, je nach Bedarf als Zucker ins Blut abgegeben und kann dann erst vom Muskel aufgenommen und wieder in Energie umgewandelt werden. Es vollzieht sich hier ein Kreislauf der Kohlenhydrate vom Skelettmuskel über die Leber wieder zum Muskel. Das Herz hingegen kann seine Milchsäure direkt verwenden und außerdem noch große Mengen davon aus dem Blut direkt, ohne Umweg über die Leber, in seinen Stoffwechsel einbeziehen.

Der Milchsäuregehalt im Blut beträgt normalerweise 5–20 mg% und kann schon bei mäßiger Muskelarbeit auf das 2–3fache steigen. Unter Umständen werden Werte von 100–200 mg% erreicht[77]. Es *kommt dann auch zu Milchsäureanhäufung im Muskel*, und ihre Verbrennung erhöht wieder den Sauerstoffbedarf des Körpers nach großen Muskelleistungen und vor allem bei Herzinsuffizienz. Der erhöhte Sauerstoffverbrauch bei solchen Krankheiten ist ja bekannt und wird bei vielen Herzkranken mit chronischer Dekompensation

des Kreislaufes durch Symptome angedeutet, wie wir sie sonst bei Thyreotoxikosen zu sehen gewohnt sind Man kann bei solchen Herzkranken durch ihr erregtes Wesen, Schwitzen, Tremor, ja Augensymptome auf einen solchen besonderen Sauerstoffmangel aufmerksam werden, der durch Milchsäureanhäufung oder andere Stoffwechselveranderungen im Gefolge der Herzinsuffizienz hervorgerufen wird Man darf aber andererseits auch nicht die Möglichkeit übersehen, daß primare thyreotoxische Erkrankungen erst zu der vorliegenden Herzinsuffizienz geführt haben[126]

c) Spar- und Sicherungssysteme im Herzstoffwechsel

Bei Muskelarbeit muß die Herzarbeit großer werden Der Skelettmuskel liefert dabei mehr Milchsäure an das Blut und stellt damit dem Herzen, dessen Mehrarbeit er braucht, durch seine eigene Arbeit ein Kraftreservoir zur Verfügung, das sich den jeweiligen Mehranforderungen unter normalen Verhaltnissen immer anpaßt In diesem Verhalten ist ein hervorragendes Beispiel der sparsamen und sinnreichen Planung von Lebensvorgangen zu sehen, wie sie gerade im Bereich des Herzstoffwechsels besonders deutlich nachzuweisen sind, da dieser wegen seiner zentralen Stellung und stoßweisen Mehrbeanspruchung besonders schutzbedürftig ist Andere Beispiele[107] zur Befriedigung dieses Sicherheitsbedürfnisses sind auch in der Eigenschaft des Herzens zu sehen, im Gegensatz zum Skelettmuskel oder jedenfalls in weit hoherem Maße als dieser bei Sauerstoffmangel auf anaerobem Wege Traubenzucker unter Milchsaurebildung direkt verbrennen zu konnen, ferner in dem hohen Gehalt des Myokards an Myoglobin einem dem Hamoglobin ähnlichen, sehr wichtigen Protein des Muskels, das eine besonders hochgradige Affinitat zum Sauerstoff hat. Es kann ihn in besonders großer Menge speichern, stellt also eine große lokale Sauerstoffreserve des Muskels dar und gibt ihn erst bei tiefer Partialspannung ab Es bildet wahrscheinlich *eine Zwischenstation zwischen dem Hamoglobin und den* Gewebsfermenten[17] Auch diese, wie das Zytochromsystem, finden sich im Herzen in besonders reichem Maße, und es ist zu vermuten, daß sie dort eine bessere Sauerstoffausnutzung erlauben als in anderem Gewebe Ferner ist die zentrale Anordnung der Herzmuskelfaserkerne in diesem Rahmen zu erwahnen und die große Dehnbarkeit dieser Faser in der Diastole und Dilatation Die Faser wird dabei dunner, und dadurch wird die Diffusionsstrecke in ihrem Innern bis

zum Kern und zwischen den Kapillaren verringert und die zur Stoffaufnahme notwendige Faseroberflache vergroßert

d) Der energieliefernde Kohlenhydratumbau im Herzmuskel

Die Zuckerverwertung zur Bereitstellung von Kraftreserven kann auf zwei Wegen geschehen Sie stehen in engster Verbindung mit dem Mineralhaushalt, und die einzelnen Umwandlungen geschehen unter Vermittlung der energiereichen Phosphatverbindungen des Adenylsauresystems, zu dessen Aufladung wieder der Zuckerabbau unentbehrlich ist

Der großte Energiegewinn durch KH-Abbau geschieht durch die Veratmung der KH unter Sauerstoffverbrauch, in der oxydativen Phase Außerdem gibt es die Glykolyse, welche Substrate für den oxydativen Abbau liefert, was die gegenseitige Abhangigkeit dieser beiden Vorgange unterstreicht Die erste Etappe des KH-Abbaues stellen in den meisten Zellen wohl die glykolytischen Reaktionen dar Dies geht schon daraus hervor, daß der Zusatz von Stoffen, welche die Glykolyse hemmen, meist auch die Atmung der Zellen, also die oxydativen Verbrennungen, bis auf einen kleinen Rest unterdrückt

1 Glykolyse

Bei der Glykolyse kommt es, ohne daß vorerst Sauerstoff verbraucht wird, zum Abbau des Muskelglykogens durch Umlagerungen, Abspaltung und Anfugung von Phosphatresten über das Adenylsauresystem an Bruchstucke von Kohlenhydratketten unter der katalytischen Wirkung von Fermenten Da diese Umwandlungen auch bei Sauerstoffmangel vor sich gehen konnen (daher der Name *«anaerobe Phase»), ist dieses glykolytische Fermentsystem besonders* in solchen Geweben gut ausgebildet, die zeitweise unter Sauerstoffmangel arbeiten mussen, wie Herz und Skelettmuskel Es handelt sich bei diesen Reaktionen um eine Kette von etwa 20 Gliedern, die im einzelnen genau bekannt sind[73] Fur spatere therapeutische Überlegungen ist es wichtig, daß in einer der fruheren Stufen das dort gebildete Glukose-6-Phosphat in Fruktose 6-Phosphat umgelagert wird, da offenbar nur Fruktose weiter zerlegt werden kann Es lassen sich daher bei Zufuhr von Fruktose anstelle von Traubenzucker therapeutische Vorteile erzielen, weil die Fruktose die gleiche Energie mitliefert wie die Glukose, ohne den ersten Teil von deren Umwandlungen mitmachen zu mussen[1368]

Bei Sauerstoffzufuhr ist die Brenztraubensäure das Endprodukt der Glykolyse. Bei der Spaltung ihrer Vorstufe, der Phosphobrenztraubensäure, nimmt früher gebildete Adenosindiphosphorsäure unter katalytischer Vermittlung eines magnesiumhaltigen Fermentes die abgetrennte Phosphorgruppe auf, wodurch ATP gebildet wird Die Brenztraubensäure kann dann als wesentlicher Baustein in den Kreisprozeß der oxydativen Verbrennung der Kohlenhydrate eingeschleust werden

Wenn das tierische Gewebe aber unter Sauerstoffmangel leben muß, stellt die Milchsäure das Endprodukt der Glykolyse dar. In diesem Fall, also auch bei der Herzinsuffizienz, tritt diese Abbauphase in den Vordergrund, bei Zutritt von Sauerstoff aber nimmt sie ab oder verschwindet ganz zugunsten der Atmung Der Vorteil [illegible] sauer- [illegible] r nur [illegible] Verbrennung zu erzielen ist Sie sind also nicht okonomisch.

2 Atmung und Krebszyklus

Der eigentliche Energiegewinn erfolgt erst in der zweiten, der sogenannten «aeroben Phase» Hier wird vor allem die Brenztraubensäure weiter aufgespalten, deren Entstehung aus höheren Zuckerverbindungen wir eben beleuchtet haben Dies geschieht auf dem Weg uber die Essigsaure, welche über ihre Rolle im Zuckerstoffwechsel hinaus auch als Zwischenprodukt in den Auf- und Abbau des Fett- und Eiweißstoffwechsels eingeschaltet ist Im Hinblick auf das Myokard ist es deshalb wichtig, neben den Kohlenhydraten noch andere Energiequellen für den Herzstoffwechsel zu erkennen Während noch nicht sicher ist, ob die Eiweißstoffe als solche in Frage kommen, gibt es genügend Hinweise dafür, daß das Herz Fett zu verbr[illegible] Ene[illegible] konr[illegible] wirkt sich das aber wahrscheinlich nur im Hungerstoffwechsel aus[18]

Über die Essigsaure, deren komplizierte Entstehung über die «aktivierte Essigsaure» und das Koenzym A hier nur angedeutet werden soll, geschieht die Einschleusung der genannten Stoffe in den sogenannten Zitronensaure- oder Krebszyklus, wo sie über Tri- und Dikarbonsäuren bis zu den Endprodukten der biologischen

18 Heggün, Fortschritte der Kardiologie

Oxydation – zu Kohlensäure und Wasser – abgebaut werden. Es handelt sich dabei um einen Kreisprozeß, in dem die Oxalessigsäure als immer neu entstehender Reaktionspartner eine besondere Rolle spielt.

e) Atmungskette und Zytochromsystem

Die Verbrennungsprozesse des Zitronensäurezyklus machen ihre Energie auf dem Wege über die «Atmungskette» wirksam, an welcher der Strom der bei dem Kreisprozeß frei werdenden Wasserstoffatome entlang wandert und dort Reaktionen, wie die Bildung von ATP unter Aufnahme von anorganischem Phosphat, auslöst. So wird die Energie der Verbrennung aus dem Krebszyklus nicht frei, sondern durch direkte Überführung in die organische Phosphatbindung über das Adenylsäuresystem für die verschiedensten Leistungen im Körper zur Verfügung gestellt. Dabei kommt es aber nicht zu einer Stapelung auf längere Sicht wie etwa bei der Anlage von Glykogenvorräten, sondern es handelt sich um einen dynamischen Auffangmechanismus, der die anfallende Energie sammelt, um sie in gerichteter Weise weiterzugeben wie bei einem Windkessel. In der Atmungskette wird der Wasserstoff zuerst von Fermenten aufgenommen, welche in bestimmten Zellgranula (Mitochondrien) lokalisiert und einander sehr ähnlich sind. Sie unterscheiden sich aber durch ihr «Apoferment», einen spezifischen Eiweißkörper, von dem es abhängt, von welchem Substrat des Krebszyklus der Wasserstoff abgespalten wird[56]. Es handelt sich hier mit einer Ausnahme um Pyridinfermente. Von ihnen wird der Wasserstoff auf eine andere Fermentgruppe, die Flavinfermente, übertragen und von diesen auf das Zytochromsystem, wobei das Wasserstoffatom in das Wasserstoffion übergeht.

Das Zytochrom C ist der am besten bekannte Angehörige des Zytochromsystems, in dem der Wasserstoff unter Änderung der Wertigkeit des im Zytochrom enthaltenen Eisens weitergereicht wird bis zu seiner wasserbildenden Endreaktion mit dem Sauerstoff. Das System läßt ferner den Sauerstoff der Luft im Zellstoffwechsel aufgehen. Dieser wird in der Lunge dem Hämoglobin angelagert[5] und von dort aus an die Zellwand herangetragen. Dort wird er, wohl unter Vermittlung des Myoglobins, vom Warburgschen Atmungsferment, der Zytochromoxydase, welche in jeder Zelle vorhanden und fest verankert ist, übernommen und an das Zytochromsystem weitergereicht. Dieses, aus den Zytochromgrup-

pen A, B und C bestehend, gehört wie Hämoglobin und Zytochromoxydase zu den Eisenporphyrinverbindungen Während das Hämoglobin seine Sauerstofftransportfunktion ausübt, indem es Sauerstoff aus der Luft nur anlagert, ohne sein Eisen aus der zweiwertigen in die dreiwertige Stufe überzuführen, können Zytochromoxydase und system durch reversiblen Valenzwechsel Ferri ⇄ Ferro wirken Den Aufgaben dieses Systems entsprechend enthalten Gewebe mit dem stärksten intravitalen Sauerstoffverbrauch die größten Zytochromkonzentrationen An ihrer Spitze steht das Herz[135] Im Tierversuch konnte gezeigt werden[71], daß in Herz und Nieren von Ratten der Gehalt an Zytochromoxydase nach häufig wiederholten Injektionen von Zytochrom ansteigt

Hier sind auch Beobachtungen interessant[18], wonach der Milchsäurespiegel im Blut, dessen Verhalten bei Hypoxie besprochen wurde, bei Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Koronarinsuffizienz, CO und Schlafmittelvergiftungen usw durch Gaben von Zytochrom C durch mehrere Stunden gesenkt werden kann Damit werden neben andern[4 6 12] auch eigene klinische Beobachtungen bestätigt[184], die wir außer bei Barbitursaurevergiftungen auch bei zyanotischen Herzinsuffizienzen gemacht haben (Kyphoskoliosen), wo wir eine raschere Erholung mit Verschwinden der Zyanose gesehen haben als nach andern Arzneimitteln, insbesondere wenn nach langem Gebrauch Strophanthin aus irgendwelchen Gründen unwirksam geworden war Auch wir haben anfangs die in der oben *zitierten* Arbeit von *Boden* und Mitarbeitern erwähnten Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Glottisödem, Urticaria und sogar Schüttelfröste, erlebt Das hat aber ganz aufgehört, seitdem die uns beliefernde Firma pyrogenfreies Wasser zur Herstellung der Ampullen verwendet Wir spritzen das Mittel in Dosen von 10–30 mg ein bis mehrmals im Tag intravenos, weil die Wirkung nur einige Stunden anhält

f) Vitamin B bei Herzkrankheiten

1 Vitamin B_1

Bei den Kohlenhydratumwandlungen spielen mannigfaltige Fermente eine Rolle, in denen Vitamine eingebaut sind und lebens wichtige Bedeutung haben In dem der Natur in mancher Beziehung entfremdeten Leben unserer Zivilisationsepoche stellen sie den Angriffspunkt verschiedener Schädigungen dar und sollen hier an

Oxydation – zu Kohlensaure und Wasser – abgebaut werden Es handelt sich dabei um einen Kreisprozeß, in dem die Oxalessigsäure als immer neu entstehender Reaktionspartner eine besondere Rolle spielt

e) Atmungskette und Zytochromsystem

Die Verbrennungsprozesse des Zitronensaurezyklus machen ihre Energie auf dem Wege über die «Atmungskette» wirksam, an welcher der Strom der bei dem Kreisprozeß frei werdenden Wasserstoffatome entlang wandert und dort Reaktionen, wie die Bildung von ATP unter Aufnahme von anorganischem Phosphat, auslost So wird die Energie der Verbrennung aus dem Krebszyklus nicht frei, sondern durch direkte Überführung in die organische Phosphatbindung uber das Adenylsauresystem fur die verschiedensten Leistungen im Korper zur Verfügung gestellt Dabei kommt es aber nicht zu einer Stapelung auf langere Sicht wie etwa bei der Anlage von Glykogenvorraten, sondern es handelt sich um einen dynamischen Auffangmechanismus, der die anfallende Energie sammelt, um sie in gerichteter Weise weiterzugeben wie bei einem Windkessel In der Atmungskette wird der Wasserstoff zuerst von Fermenten aufgenommen, welche in bestimmten Zellgranula (Mitochondrien) lokalisiert und einander sehr ahnlich sind Sie unterscheiden sich aber durch ihr «Apoferment», einen spezifischen Eiweißkorper, von dem *es abhangt, von welchem Substrat des Krebszyklus der Wasserstoff* abgespalten wird[56] Es handelt sich hier mit einer Ausnahme um Pyridinfermente Von ihnen wird der Wasserstoff auf eine andere Fermentgruppe, die Flavinfermente, übertragen und von diesen auf das Zytochromsystem, wobei das Wasserstoffatom in das Wasserstoffion ubergeht

Das Zytochrom C ist der am besten bekannte Angehorige des Zytochromsystems, in dem der Wasserstoff unter Anderung der Wertigkeit des im Zytochrom enthaltenen Eisens weitergereicht wird bis zu seiner wasserbildenden Endreaktion mit dem Sauerstoff Das System laßt ferner den Sauerstoff der Luft im Zellstoffwechsel aufgehen Dieser wird in der Lunge dem Hamoglobin angelagert[5] und von dort aus an die Zellwand herangetragen Dort wird er, wohl unter Vermittlung des Myoglobins, vom Warburgschen Atmungsferment, der Zytochromoxydase, welche in jeder Zelle vorhanden und fest verankert ist, ubernommen und an das Zytochromsystem weitergereicht Dieses, aus den Zytochromgrup-

Aufregungen eintreten, nimmt das Herz sehr bald Mitralform an; es kommt zu starker Erweiterung des rechten Herzens und zu Stauungen im dahinter liegenden Venengebiet, insbesondere in der Leber. Im Myokard entsteht Quellung des Sarkoplasmas, bei oft lange erhaltener Querstreifung[20], Sarkolyse der Fibrillenstruktur und Bildung von Rundzelleninfiltraten im Interstitium[73]

Es liegt nahe, ähnliche Erscheinungen des Versagens der rechten Herzhälfte mit Leberstauung auch in Europa in Zusammenhang mit Vitamin B_1-Mangel zu bringen Denn es gibt zahlreiche Faktoren, welche auch hier einen solchen erzeugen Dazu gehört in erster Linie der relativ niedrige und in der letzten Generation ständig abnehmende B_1 Gehalt unserer durchschnittlichen Ernährung Unabhängig von der Einkommensstufe nimmt der Verbrauch von Weißmehl und Zucker, also vitaminarmen KH-Trägern, zu Dabei wird die Eiweißquote unserer Nahrung erhöht, und beides vermehrt den B_1-Bedarf im Stoffwechsel Nur das Fett läßt ihn unberührt Es kommt dadurch mindestens zu einem relativen Aneurinmangel, da das Vitamin B_1 vielfach in Schalen und Häuten vorkommt, die bei der industriellen Zubereitung wegfallen

Anderseits wird bei Eiweißmangel, auch bei ausreichender Versorgung des Körpers mit B_1, dessen Verwertung im Organismus gehemmt, weil es nämlich – an Phosphor gebunden – in der Zelle an Eiweiß verankert werden muß, um am Aufbau von Fermenten teilnehmen zu können[153] Es besteht also auch bei zu geringer Zufuhr oder Bildung von Organeiweiß in der Leber ein erhöhter B_1-Bedarf Dies ist nicht nur bei Hunger, sondern auch bei Herzkrankheiten besonders wichtig, weil diese häufig zu Albumin- und Gesamteiweißmangel führen

Resorptionsstörungen bei der Nahrungsaufnahme, wie sie bei Stauungskatarrhen vorkommen, verhindern ebenso wie Durchfälle die ausreichende B_1-Versorgung bei Herzkranken, weil die Ausnutzung des Aneuringehaltes der Nahrung um so besser ist, je länger diese im Magen Darm-Trakt verweilen kann Fieberhafte Erkrankungen und jede andere körperliche Leistungssteigerung erhöhen den B_1 Bedarf, wie aus seinen Beziehungen zum KH-Stoffwechsel zu erkennen ist Daher auch das plötzliche Auftreten der Beriberi nach körperlicher Arbeit oder die häufigere Beobachtung hypovitaminotischer Erscheinungen bei dekompensierten Herzkranken Weil der gesamte Stoffwechsel durch erhöhte Schilddrüsentätigkeit aktiviert wird, fördert auch eine Hyperthyreose das Auftreten von kardio-

einem der Therapie bereits gut zugänglichen Beispiel besprochen werden. Die große Bedeutung der Brenztraubensäure (BTS), welche im Lauf der Glykolyse, aber auch bei andern Reaktionen im Eiweiß- und Fetthaushalt des Organismus erscheint und als wichtiger Brennstoff für die Oxydationen des Zitronensäurezyklus dient, wurde oben beschrieben. Ihre Einmündung in diesen Kreisprozeß durch Überführung in die Oxalessigsäure geschieht auf einem komplizierten, aber bereits weitgehend aufgeklärten Weg über ein Ferment, Karboxylase, dessen wesentlicher Bestandteil Aneurindiphosphorsäure ist[18], welche aus Vitamin B_1 und zwei Phosphorgruppen gebildet wird. Sie dient auch noch bei einer weiteren Reaktion in diesem Zyklus als Koferment, und das zu ihrem Aufbau notwendige Vitamin B_1 spielt daher im Stoffwechsel und vor allem im Zuckerstoffwechsel eine unentbehrliche Rolle. Seine Bedeutung in der Herz- und Kreislaufpathologie liegt daher auf der Hand.

Eine Störung im Abbau der BTS ist wegen ihrer engen Verknüpfung mit so vielen Stoffwechselprozessen von großer Bedeutung, denn sie fehlt dann als Brennstoff und kann durch ihre höhere Konzentration im Blut erhebliche Nebenwirkungen auslösen, zu denen wohl die dem Aneurinmangel zugeschriebenen charakteristischen Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems, wie Krämpfe und Lähmungen, gehören und die Benommenheit und Unruhe des dekompensierten Herzkranken wenigstens teilweise, die man sonst zentralen Durchblutungsstörungen zur Last zu legen pflegt. Eine solche Störung im BTS-Abbau ist denkbar, wenn dieses Stoffwechselprodukt im Sauerstoffmangel bei Herzinsuffizienz wegen überwiegend anaerober Abbauprozesse vermehrt anfällt und der normale Fermentbestand nicht ausreicht, um es weiter zu verarbeiten. Sie ist weiter denkbar, *wenn die Phosphoranlagerung an B_1 Not leidet*, wie es bei ungenügender Ausschüttung von Nebennierenrindenhormonen der Fall sein kann, und sie ist endlich genau bekannt bei Vitamin-B_1-Mangelkrankheiten, wie der *Beriberi*[95, 107].

2. Vitaminmangelkrankheiten

Diese auf Vitamin B_1-Mangel beruhende Massenerkrankung malaiischer Reisesser läßt neben einer mehr oder weniger ausgeprägten neuritischen und hydropischen Komponente *vor allem* schwere Kreislaufzeichen erkennen[149]. Nach Müdigkeit, Herzklopfen und Unwohlsein, welche vor allem nach Anstrengungen und

die Digitalistherapie nach richtiger Indikationsstellung durch eine Vitamin B Therapie ergänzt werden

Diese Therapie muß mit einer geeigneten Diät beginnen, welche Mehl und Brot mit einem Ausmahlungsgrad von mindestens 85% enthalten soll, da sich B_1 vor allem in Getreidekörnern und Hülsenfrüchten findet, also überall dort, wo Nahrstoff für entwicklungsfähige Keime angesammelt ist Von andern pflanzlichen Nahrungsmitteln sind vor allem Gurken, Tomaten, Haselnüsse, Spinat, grüne Bohnen, Johannisbeeren, Apfelsinen, Mohrrüben, gekochte Kartoffeln usw in der erwähnten Reihenfolge gute bis ausreichende B_1 Träger Auch in tierischen Organen, vor allem Leber, Niere und Herz, findet sich viel davon Unter den gebräuchlichen Fleischsorten ist Schweinefleisch besonders reich an B_1 Auch Hühnereier enthalten viel davon Beim Braten und Kochen können 50% und mehr von diesem Stoff verlorengehen Da lebende Zellen für die Zustandsform der Kokarboxylase, in der sich das Aneurin dort befindet, nicht durchgängig sind, kommen sie trotz ihres Reichtums an B_1 als Aneurinspender nicht in Frage, sie reißen sogar freies Aneurin aus dem Darminhalt an sich, welches an die Membranen der lebenden Hefezellen adsorbiert wird[129] Wenn größere Aneurindosen peroral verabreicht werden sollen, muß man bedenken, daß die Resorptionsfähigkeit im Darm auch bei Verteilung über den ganzen Tag nicht über 10-12 mg hinausgeht Parenteral können viel größere Dosen wirksam werden Es kommt dann aber unter Umständen zu anaphylaktogenen Wirkungen, die Erscheinungen wie bei Eiweißüberempfindlichkeit gleichen Von der Aneurintherapie in Form der Kokarboxylase haben wir oft besonders bei sehr asphyktischen Patienten sehr Gutes gesehen Die Wirkung hält aber nicht sehr lang an und man muß 1–3mal im Tag 50–100 mg intravenös spritzen[71]

An unserm Krankengut hat sich die intravenöse Zufuhr von Vitamin B-Komplex Präparaten am besten bewährt (Polybion, BVK Roche) Wir sind unter dem Eindruck von Überempfindlichkeitserscheinungen nach Aneurin vor allem deshalb dazu übergegangen, weil die Erforschung der biologischen Leistungen der Gruppe der B-Vitamine ergeben hat, daß alle dieser Gruppe angehörigen Vitamine «in engen Wechselbeziehungen stehen und gemeinsam vorkommen, daß jedes einzelne von ihnen nur wirkt, wenn alle andern gleichzeitig anwesend sind »[129] Wir unterstützen diese Therapie oft durch gleichzeitige Gaben von Adenosinmonophosphorsäure, da die Leistung des Aneurins erst über seine Phosphory-

vaskularen *Aneurinmangelsymptomen*. *Das häufige Vorkommen* von Herzinsuffizienzzeichen bei Hyperthyreose, welche oft gar nicht auf diese Erkrankung bezogen und daher falsch eingeschätzt werden[126] und durch Digitalispräparate meist nicht zu beeinflussen sind, sollte daher nicht nur auf die *hormonbedingte Pulsbeschleunigung* und Überbeanspruchung durch die Stoffwechselerhöhung bezogen, sondern auch in Zusammenhang mit dem Aneurinmangel bei Schilddrüsenüberfunktion gesehen werden. Das ist wichtig, weil Hyperthyreosen und verwandte Abwegigkeiten im vegetativen Bereich heute sehr häufig sind. Endlich können Begleiterscheinungen von Herzkrankheiten, wie Stauungspneumonien oder andere fieberhafte Infekte, den Aneurinmangel weiterhin verstärken und den *Circulus vitiosus, der immer mehr zu Dekompensation des Herzens* führt, vertiefen, der dann bei stärkerem Fermentbedarf im anaeroben KH-Abbau der Anoxämie zur Katastrophe führt.

Daß ein solcher Mechanismus häufig vorliegt, geht aus Beobachtungen über Steigerungen des BTS-Spiegels im Serum von Herzkranken mit den beschriebenen Symptomen hervor. Neben andern Untersuchern[25, 74, 158], haben auch wir[107] bei vielen schwer dekompensierten Herzpatienten solche Steigerungen bis zu 4, neuerdings sogar bis 6 mg% gesehen, während sich unsere Normalwerte wie in anderen *Beschreibungen um 1 mg%* bewegen. *Die Höhe des Blutspiegels* ging häufig der Schwere des Krankheitsbildes parallel und senkte sich bei Besserung des Allgemeinzustandes.

g) Therapie

Die Bedeutung einer Vitamin-B-Therapie geht aus dem Gesagten ausreichend hervor. Sie wird noch dadurch unterstrichen, daß Stoffwechseluntersuchungen an Herzschnitten von Versuchstieren[155] im Gegensatz zu der signifikanten Wirkung von Strophanthin auf Glukose- und Milchsäureverbrauch keinen Einfluß der Herzglykoside auf den Brenztraubensäureumsatz ergeben haben. Das wirft ein Licht auf die oft geringe Ansprechbarkeit der Rechtsherzinsuffizienz auf Digitalispräparate und die gute Wirkung von Kokarboxylase in solchen Fällen[96]. Eine solche haben wir auch mit Vitamin-B-Komplex-Präparaten häufig erzielen können und danach öfters auch wieder eine bessere Ansprechbarkeit auf Digitaliskörper gesehen. Die *Herzinsuffizienzsymptome bei Aneurinmangel und BTS-Erhöhung* sind eben durch Digitalis nicht zu heilen, und deswegen muß

Eine erfolgreiche Zuckerverwertung ist nur möglich, wenn das regulierende Fermentsystem in Ordnung ist, dessen Aktivierung daher angestrebt werden muß Schon die Fruktose wirkt hier günstiger, weil sie ein guter ATP-Lieferant ist Das über Vitamin B Gesagte ist hier ebenfalls zu berücksichtigen, vor allem soll auch B_{12} nicht vergessen werden, welches Verwertungsstörungen des Zuckers, wie sie bei Parenchymschädigungen der Leber und bei besonderen Konstitutionstypen, wie Pyknikern und bei Fettsüchtigen, vorkommen, beseitigen kann und den Umsatz dieses Zuckers beschleunigt[137] Dabei braucht es sich wahrscheinlich gar nicht um einen primären Vitaminmangel auf diesem Gebiet gehandelt zu haben Die besten Erfolge haben wir gesehen, wenn wir in schweren Fällen neben der genannten Therapie zweimal in der Woche 1000 γ B_{12} (Cytobion) parenteral gegeben haben

V. Kalium in Klinik und Therapie

a) Bedeutung des Ionenmilieus

Die wichtigsten Umwandlungen organischer Substanz zur Aufrechterhaltung des Lebens pflanzlicher und tierischer Gewebe sind eng mit dem Mineralhaushalt des lebendigen Körpers verknüpft, der diese Gewebe enthält Das gilt in besonderem Maß für das Herz und für alle Lebensvorgänge, welche die Tätigkeit des Herzens irgendwie beeinflussen Der Auf und Abbau von Nährstoffen zur Erzeugung von Energie oder zur Verbrennung und ihr Transport durch die Zellwände in die arbeitenden Zellen oder als Schlacken in die Außenwelt ist an ein genau reguliertes Elektrolytgleichgewicht gebunden Mächtige Kräfte im Organismus suchen dieses Gleichgewicht mit raffinierten Mitteln aufrechtzuerhalten, denn schon geringe Veränderungen im Verhältnis der einzelnen Ionengruppen zueinander führen zu Stoffwechselstörungen, Leistungsminderung und Tod

1 Ionenantagonismus

In diesem Ionenmilieu kommt dem Kalium eine entscheidende Bedeutung zu Seine Wechselwirkung zu anderen Ionen, wie etwa denen des Kalziums, wird leicht faßlich von der *Gyorgy*schen Formel herausgehoben

$$\frac{K \quad \text{Phosphat} \quad HCO_3}{Ca \quad Mg \quad H}$$

lierung zu Kokarboxylase moglich ist, also auch von einem genügenden Angebot an Phosphordonatoren abhangt

Die Behandlung von Herzkranken über den Zuckerstoffwechsel muß zum Ziele haben, moglichst leicht verwertbare Zucker in moglichst großen Mengen an Herz und Leber heranzubringen Da die Tatigkeit des zuckerverarbeitenden Fermentsystems vor allem in der Leber weitgehend autonom ist und von Angebot und Nachfrage geregelt wird, bevor hormonelle und neurovegetative Regulationsvorrichtungen eingreifen, liegt die Bedeutung dieser Maßnahme auf der Hand Sie dient zum direkten Angebot verwertbarer Kohlenhydrate an das Herz und zur Verbesserung der Leberfunktionen durch Erleichterung des Glykogenansatzes Über die Traubenzuckertherapie braucht hier nicht besonders geredet zu werden, da sie sehr gut eingebürgert ist Einen Fortschritt gegenüber dieser Therapie stellt die Behandlung mit Fruchtzucker dar, denn sie fuhrt zu schnellerer Zuckerverwertung und starkerem Glykogenansatz in der Leber Wenn eine starkere Anlagerung von Fruktose selbst im Herzen auch nicht nachgewiesen ist, so wirkt sie auf den Herzstoffwechsel doch günstiger als Dextrose, weil mehr Intermediarprodukte angeboten werden, mehr Adenosintriphosphorsaure gebildet wird und die Leber durch starkere Glykogenanreicherung in ihrer Hilfsstellung für das Herz gefördert wird Fruchtzucker (Lavulose) wird gut vertragen, per oral langsamer resorbiert als Dextrose und macht bei der Injektion nicht so leicht Thrombosen wie diese Nach großen und schnell gegebenen Dosen kann es vorübergehend zu adynamischen Zustanden und Opressionsgefühl im Oberbauch kommen Wir verwenden 20%iges Lavosan in Dosen von 10–20 cm^3 intravenos oder 0,25 g/kg Korpergewicht in 6%iger Losung innerhalb *10 Minuten in Form einer intravenosen Dauertropfinfusion Strophanthin* ist in dieser Kombination langsam noch wirksam, wenn es allein Nebenwirkungen zeigt

Auch die Mischung von Fruktose und Dextrose in Gestalt der Invertzuckertherapie hat einen ahnlich gunstigen Heileffekt wie die *Lavulose allein Bei gleichzeitigem Ikterus ist diese Therapie* der Lavulose sogar überlegen, denn jetzt ist der Glukoseanteil besser in der Lage, giftig wirkende Abbaustoffe der Leber und auch Bilirubin zu entgiften und dann mit der gestauten Galle uber die Blutbahn mit dem Harn zu eliminieren[12] Die intravenose Therapie ist besonders *bei Stauungskatarrhen im Magen-Darm-System* der peroralen Anwendung vorzuziehen

in den Zellen verschwindet Kalium aus dem Blutserum oder der die Zelle umgebenden Extrazellularflüssigkeit und wird in der Zelle angereichert, bei Freisetzung von Glykogenreserven tritt es in der Umgebung vermehrt auf Die guten Erfolge der Zuckertherapie bei Herz- und Lebererkrankungen, die lange Zeit auf reiner Empirie beruhten, werden vielleicht durch einen «Mitnahmeeffekt» dieser Zucker für Kalium in das Zellinnere hinein bedingt, wenn dieses an Kalium verarmt ist[107] Denn Kalium in der Zelle bedeutet eine Forderung der Zellenergie, Kaliumabgabe aber Energieverlust und gegebenenfalls Eintritt von Natrium in den Zellleib, was Leistungsminderung, Quellung und Schädigung mit sich bringt

Es ist eine der auffallendsten Eigenschaften lebender Zellen, daß sie Konzentrationsunterschiede der Ionen des Zellinneren gegenüber der Umgebung aufrechtzuerhalten bestrebt sind Stirbt die Zelle ab, so gleichen sich diese Unterschiede aus[73] Ihre Aufrechterhaltung erfordert Arbeit Um sie zu leisten, sind große Energiemengen notwendig, die einen beträchtlichen Teil des in der Grundumsatzbestimmung zum Ausdruck kommenden gesamten Energiebedarfs des Organismus darstellen Nach Untersuchungen mittels radioaktiver Natrium- und Kaliumionen darf man annehmen[81, 110], daß das Eindringen von Natrium in die Zellen, wo es normalerweise sehr sparlich vorhanden ist, durchaus moglich ist und nicht durch das stoffliche Verhalten der Zellwand verhindert wird Das gleiche gilt mit umgekehrtem Vorzeichen für die Kaliumionen Wahrend die Natriumionen wie durch ein Pumpsystem dauernd durch die Zellwand hinausgetrieben bzw abgehalten werden, werden die K-Ionen dem Zytoplasma dauernd zugebracht, zu dem sie wohl eine besondere Affinität haben Dieses Pumpsystem soll neben Energie auch Kalium brauchen, so daß bei dessen Mangel der Natriumgehalt der Zellen größer werden kann, weil das Pumpsystem nicht genügend funktioniert

3 Kaliumbestand im menschlichen Körper

Die Konzentration des Kaliums betragt im Zellinneren 540 bis 620 mg% In dem der Untersuchung fast ausschließlich zugang lichen extrazellularen Raum ist es aber nur in sehr geringer Menge vorhanden Schwankungen in der Großenordnung von 16–20 mg% liegen hier im Bereich des Normalen Für die Beurteilung der Ionen-

Sie stellt die Notwendigkeit fixer Beziehungen dieser Stoffe zueinander zwecks Aufrechterhaltung normaler Lebensvorgange schematisch dar Erfolgt z B eine absolute oder relative Steigerung des Zählers, so wird dadurch *eine erhohte neuromuskulare Erregbarkeit* ausgelost, wahrend das Überwiegen des Kalziums auf diesem Sektor eine dampfende Wirkung zeigt. Das Verhaltnis von Kalium zu Kalzium wird z B im Blutserum, wo es beim Gesunden im Durchschnitt bei 1,8 gefunden wird, sehr genau aufrechterhalten Wenn es, wie bei manchen Herzkrankheiten, durch eine Erhöhung des Kaliumspiegels gestort wird, dann kehrt es nach unseren Untersuchungen[64 107] durch Nachrücken des Ca-Spiegels rascher zur Norm zurück als der Kaliumionengehalt des Serums selbst Als Gegenspieler des Kaliums wirkt im lebenden Organismus aber vor allem das Natriumion, wie spater ausgeführt wird Es hat als Alkaliträger die fuhrende Rolle im Blutserum und überhaupt in der extrazellularen Flüssigkeit des Korpers, wahrend das Kalium das wichtigste Kation des Zellinneren ist

2 Aufgaben des Kaliums im Stoffwechsel

Dort verlauft der Stoffwechsel, wie wir gesehen haben, unter *Vermittlung der energiereichen Phosphorsaureester des Adenylsauresystems* Diese sind nur wirksam, wenn sie mit Kalium in Berührung stehen Bei Kaliummangel werden sie in ungenugender *Menge gebildet Kalium wird anderseits in den Zellen um so* starker angereichert, je höher dort der Gehalt an solchen energiereichen Zwischenprodukten des Stoffwechsels ist

Auch die Verknüpfung des Kaliums mit dem Zelleiweiß ist hervorzuheben Es wird mit dem Stickstoff beim Fasten in einem Verhaltnis ausgeschieden, welches der Muskelzusammensetzung entspricht *(92 mg K fur 1 g N)*[58] Dies weist auf seine Bedeutung bei der Kontraktion des Muskels hin, der ja zum großten Teil aus Eiweiß besteht Deren Vorstadium, die Übertragung der Erregung, ist an das Vorhandensein von Kaliumionen geknüpft[145] Auch die Wirkung des Muskeleiweißes als auslosendes Ferment für die Muskelkontraktion, welches die dazu notwendige Adenosintriphosphorsaure, also die energiereichste Stufe der vorhin genannten Phosphorverbindungen, spaltet, scheint an eine entsprechende Kaliumionenkonzentration der Umgebung gebunden zu sein[56]

Endlich muß der Bedeutung des Kaliums für den Kohlenhydratstoffwechsel gedacht werden Bei der Bildung von Glykogen

stande von Bedeutung und erklärt die exzessiven Kaliumverluste durch Erbrechen, Durchfälle, Dünndarmfisteln, Sondenaspiration usw. Kaliummangel im Körper braucht sich nicht unbedingt in einer – am Lebenden allein meßbaren – Erniedrigung des Serumkaliumspiegels, also in einer Hypokaliämie, zu äußern, die z. B. durch eine Bluteindickung larviert oder durch eine Hydrämie vorgetäuscht sein kann. Aber die Serumwerte sind nach zahlreichen Literaturangaben und eigener Beobachtung für die gleich zu beschreibenden Symptome des Kaliummangels verantwortlich[53]. Bei längerem Vorhandensein entsprechender intrazellulärer Störungen werden sie sich ja auch auf den Zustand des umgebenden Gewebes einstellen und ihn widerspiegeln.

b) Kaliumbewegung bei Herzkrankheiten

1. Kaliumgehalt in Myokard und Serum bei Herzinsuffizienz

Im Herzen vom chronisch dekompensierten Kranken wurde von mehreren Untersuchern ein Kaliumdefizit des geschädigten Myokards festgestellt[57, 60, 67]. Im Serum kommt es bei solchen Patienten nach anfänglichem Anstieg der K-Werte, der vielleicht als Folge der zunehmenden Ausschüttung von K aus den Zellen zu deuten ist, dann zu einer Hypokaliämie, wenn die Leber Stauungssymptome aufweist[107]. Besonders auffällig ist diese Erscheinung auch bei parenchymatösen Lebererkrankungen, wo ihre Erkennung lebensrettend wirken kann. Zu niedere Kaliumwerte im Blut finden sich ferner bei Übersteigerung normaler Dissimilationsvorgänge, wie bei allzu langer Muskelarbeit untrainierter Personen, bei kaliumarmer Ernährung besonders dann, wenn bereits ein latenter oder manifester Kaliummangel aus anderer Ursache besteht, ferner bei Insuffizienz des tubulären Nierenapparates[53] und endlich als lebensbedrohliche Erscheinung im Coma diabeticum, wo beim Übergang in die Azidose Zelleiweiß abgebaut wird, bei dessen Verschwinden Kaliumverluste eintreten müssen. Die Hypokal[illegible]

[illegible]

und losen Komplikationen aus. Durch diese Maßnahmen wird das Kalium in die Zellen gedrängt. Dadurch werden die Symptome des Kaliummangels nicht verhindert, sondern gefördert, wie es auch beim Auftreten von familiären paroxysmalen Lähmun-

bewegung im Organismus und ihrer für uns meßbaren Auswirkungen, die sich bis jetzt hauptsächlich auf Urin- und Bluntuntersuchungen, neuerdings auch auf die Verfolgung von radioaktiven Ionen mit dem Geigerzählrohr erstrecken, ist es wichtig, daß der Kaliumbestand des menschlichen Körpers auf Grund dieser intra- und extrazellularen Konzentrationsverhältnisse wesentlich größer ist als der Körpergehalt an Natrium. Der Gesamtkaliumgehalt des menschlichen Organismus wird mit 0,25%[129] des Körpergewichtes angenommen, was auch für andere Säugetiere zutrifft. Das entspricht rund 175 g Kalium für den erwachsenen Menschen. 98% befinden sich intrazellulär. Der Kochsalzgehalt soll 150–300 g betragen; nimmt man als Mittelwert 200 g an, so würde dies 80 g Natrium für den menschlichen Körper entsprechen. Es ergibt sich daraus ein ungefähres Verhältnis von Körperkalium zu -natrium wie 2,25:1[1]. Diese Angaben sind aber nicht als ganz genau anzunehmen, weil das Verhältnis vom Gesamtkörper zur extrazellulären Flüssigkeit nur geschätzt werden kann und die meisten Untersuchungen aus dieser Flüssigkeit stammen. Der Körper enthält ferner etwa 1 kg Ca. Das Phosphat hält sich in der Größenordnung des Ca. Die Chloridmenge entspricht der des Natriums[60]. 58–65% des menschlichen Körpergewichtes bestehen aus Wasser.

In unserem Lebensraum werden von einem gesunden Erwachsenen innerhalb 24 Stunden 3–4 g Kalium aufgenommen. Die Tagesausscheidung beträgt 2,5–3,5 g. Sie geschieht zu ungefähr 95% durch die Nieren, zu einem geringen Teil auch durch Darm und Haut[53]. Junge Gemüse und andere Vegetabilien mit Ausnahme von Reis sind die wichtigsten Kaliumträger der Nahrung. Vom Obst vor allem Bananen; auch Kartoffeln, Milch und Brot enthalten viel davon, endlich Sojabohnen, Linsen und andere Hülsenfrüchte. Im Fleisch ist relativ wenig, doch sind die inneren Organe, wie Herz, Niere, Leber und Hirn, und weiter Hefe als Kaliumträger der Nahrung nicht zu vernachlässigen. Eine Kost, die reich ist an Fett und anderen als den genannten Kohlenhydraten, ist kaliumarm.

Das Mineral wird aus der Nahrung durch den Digestionstrakt ins Blut aufgenommen und kommt von da in die Gewebe, vor allem in Leber, Skelettmuskel und Myokard. Eine relativ große Menge davon erscheint aber mit den Sekretionsprodukten der Verdauungsdrüsen, die sehr kaliumreich sind, nochmals in den oberen Abschnitten des Darmkanals[38]. Das ist für viele Krankheitszu-

Lang andauernder Kaliummangel führt zu anatomischen Veränderungen am Myokard, an den Nieren und im Darmtrakt. Es gibt umschriebene Nekrosen mit leukozytären Infiltrationen und im Darmtrakt Erweiterungen der Darmschlingen mit Ödemen der Darmwand. Aus den Leukozyteninfiltraten können sich im Laufe der Zeit fibröse Herde entwickeln.

c) *Therapie*

Die einfachste Maßnahme zur Behebung oder auch zur Verhütung eines drohenden Kaliummangels, der immer zu einer Beeinträchtigung des Herzens führt, aber auch durch chronische Herzinsuffizienz bedingt sein kann und die Digitaliswirkung stört, ist eine geeignete Diät. Sie soll die eingangs beschriebenen Nährstoffe enthalten. Zur Unterstützung dienen Kaliumlösungen, die auch deshalb wichtig sind, weil sie in Fällen mit Neigung zu Wasseransammlung eine diuretische Wirkung entfalten. Als erträglich gilt die wiederholte Zufuhr von 0,5–2 g KCl in halb- bis anderthalbstündigen Intervallen mit größeren Obst- oder Teemengen oder in 0,5%iger Lösung. Tagesmengen von 4 g Kalium, also 8 g KCl, sind gut verträglich. Auch Salze organischer Säuren tun hier gute Dienste, machen allerdings Magenverstimmungen. Bei der peroralen Anwendung von Kaliumlösungen sind herzlähmende Einwirkungen weniger zu befürchten, weil die Ausscheidung des resorbierten Kaliums teils mit dem Harn, teils in die Gewebe so schnell erfolgt, daß die zur Herzschädigung notwendige Konzentration im Kreislauf nicht erreicht werden kann. Die Toxizitätsgrenze liegt bei 30 mg% Kalium im Blut und wird bei Tagesdosen von 2–4 g peroral nicht leicht erreicht, sofern keine Ausscheidungsstörungen bestehen[111]. Bei parenteralen Gaben, wie sie bei Herzkranken seltener in Frage kommen, ist hingegen größere Vorsicht am Platz, weil die Vergiftungsgrenze rascher erreicht wird, sie sollte nur unter Kontrolle des Kaliumspiegels im Blut oder bei laufender EKG-Kontrolle angewendet werden. Die Gefahr ist besonders groß, wenn eine Ausscheidungshemmung bei Niereninsuffizienz besteht, wie das bei Herzinsuffizienz öfters vorkommt. Am besten hat sich uns die Butlersche Lösung[88] bewährt, deren Zusammensetzung folgendermaßen lautet: NaCl 0,6 g, KCl 1,0 g, K_2HPO_4 0,5 g, $NaC_3H_5O_3$ 2,2 g, Aqua dest. ad 1000,0 cm^3. Die intravenöse Injektion oder Infusion soll *möglichst* langsam erfolgen, sie kann durch Nebennierenrindenextrakte oder Zuckerlösungen unterstützt werden, welche das Eindringen von Kalium in die Zellen fördern. Zeigen sich

gen zu sein scheint, deren Beziehungen zum Kaliumstoffwechsel bekannt sind.

2. Symptome der Hypokaliämie

Sie werden aus den beschriebenen Eigenschaften dieses Stoffes verständlich. Seiner mangelnden Wirkung auf die Muskelkontraktion und -ernährung entsprechend, kommt es über Kribbeln in den Beinen und Schweregefühl in den Gliedern zu Muskelschwäche, bis zu mehr oder weniger schnell vorübergehenden Lähmungen, welche um so eher mit «funktionellen» Beschwerden verwechselt werden, als sie durch Bewegen der Gliedmaßen und Herumgehen gemildert werden. Es kann zu Dyspnoezuständen, Lähmung der Atmungs- und Schlundmuskulatur und der charakteristischen «Fischmaulatmung» kommen. Auf gleicher Grundlage sieht man Meteorismus und Ileuserscheinungen, welche gewiß beseitigt werden können, wenn man an diese Genese denkt. Ödemneigung wird gefördert, es kommt gelegentlich zu Verwirrungszuständen, tetanischen Zeichen, Reizbarkeit und Nervosität. In späteren Stadien überwiegen kardiale Krankheitszeichen, wie Herzerweiterung, Auf*treten von leisen systolischen Geräuschen und Herzinsuffizienz.* Es wird danach auch eine Überempfindlichkeit gegenüber Digitaliskörpern beschrieben, welche bei der Hypokaliämie früher toxische Wirkungen zeigen als beim Normalen und nach K-Zufuhr wieder *ihre übliche Leistungsfähigkeit gewinnen*[53]. Dementsprechend treten elektrokardiographische Veränderungen auf, man sieht Verlängerungen der P-Q-Zeit und der S-T-Strecke und bei weiterer Verschlechterung höher werdendes P und Abflachung der T-Zacke, *eventuell eine U-Welle. Später beobachtet man S-T-Senkungen.*

Die Verlängerung der Q-T-Zeit, welche einer pathologisch verlängerten Kontraktionsdauer entspricht, ist in manchen Fällen mit einem Vorfallen des zweiten Herztones als Symptom einer Kontraktionsschwäche des Myokards verknüpft, wie *Hegglin*[55] gezeigt hat. Dieses Bild gilt als Ausdruck der energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz und zeigt sich meist im Zusammenhang mit einer Störung des Kaliumstoffwechsels. Die Symptome der Hypokaliämie sind häufig undeutlich und werden von anderen Krankheitsbildern überlagert, in deren Begleitung sie auftreten. Man muß auch bei Herzinsuffizienz danach fahnden und womöglich den Kaliumspiegel mit dem Flammenphotometer messen oder wenigstens ein EKG anfertigen.

Wasser- und Mineralhaushalt betreffen Beim Herzkranken ist ein hochkonzentrierter, schlackenreicher Urin die Regel Er kommt nicht nur dadurch zustande, daß wegen einer Mangeldurchblutung der Niere bereits zuwenig Flüssigkeit aus den Glomeruli abfiltriert wird Seine hohe Konzentration beruht vor allem auf der Notwendigkeit, die vermehrten Abfallprodukte aus den umfangreicheren Stoffwechselprozessen des Herzkranken auszuschwemmen Zu diesen gehort vor allem auch Kalium[27], dessen vermehrtes Auftreten im Harn von solchen Patienten auch wir nachweisen konnten[28] Im Austausch zu diesen Bestandteilen müßte dann auch mehr Kochsalz von den Tubuli wieder aufgenommen werden, welches dann im Gewebe verschwindet, dort seine wasseranziehende Kraft entfaltet und so zur Ödembildung beiträgt

Auch das Verstandnis der Salzmangeluramie – der hypochlorämischen Azotamie – wird durch diese Vorstellungen erleichtert Sie tritt nicht nur bei Durchfällen, Ruhr, langdauerndem Erbrechen auf, wo sie unter uramischen Zeichen mit Krämpfen, Austrocknung, Reststickstofferhohung bis 200 mg°/₀ und neuerlichem Erbrechen zum Tod führen kann Dieses oft verkannte Krankheitsbild wird heute auch durch unsere therapeutischen Maßnahmen bei Herzkrankheiten oft genug provoziert Das geschieht durch die schematische Verordnung salzloser Kost oder anderer kochsalzentziehender Maßnahmen bei Patienten, die schon vor ihrem Kontakt mit dem Arzt oder dem Krankenhaus wegen Stauungskatarrhen reichlich erbrochen oder Durchfälle gehabt hatten, an der Nahrungsaufnahme behindert waren oder bei denen schon eine Minderung der Glomerulusfiltratmenge durch die Herzinsuffizienz eingetreten war Die Verordnung kochsalzarmer Kost bei Herzkranken soll daher erst nach genauer Klarung der unmittelbaren Vorgeschichte gegeben werden Die Kochsalzbeschränkung führt von einem gewissen Punkt an nicht nur zu dieser Ausscheidungshemmung für harnpflichtige Substanzen, sondern auch zu einer Funktionsschwache der Nebennierenrinde, die beim chronisch Herzkranken ohnehin meist geschadigt oder überbeansprucht zu sein pflegt denn die Tatigkeit der Nebennierenrinde ist von einer gewissen Kochsalzzufuhr abhängig[44] Anderseits steuert die Nebennierenrinde, wie sie die Kaliumbewegung beeinflußt, auch die Ausscheidung des Natriums[45]

[19] Heggl.a, Fortschritte de. K. ..

Überdosierungserscheinungen, wie Zyanose, Bradykardie oder Herzblock, dann bringen Kalziuminjektionen Erleichterung.

VI. Natrium

Das antagonistische Verhalten von Kalium und Natriumionen im menschlichen Körper, deren letztere in den Körperflüssigkeiten dominieren, während die ersteren für viele Reaktionen im Zellinneren unentbehrlich sind, findet sich ganz allgemein in der belebten Natur. Das Verhältnis dieser Substanzen zueinander und ihre Wirkung aufeinander stellen wichtige Faktoren bei der Aufrechterhaltung des Säurebasengleichgewichtes im Körper dar. Das Natrium wird zur Neutralisation der im Stoffwechsel entstehenden Säuren benutzt, Natriumretention und K-Verarmung sind charakteristisch für eine alkalotische Stoffwechsellage. Die Azidose dagegen ist von Kochsalzausscheidung und Wiederaufnahme von Kalium in die Zellen begleitet.

a) Kochsalz

Das Natrium entfaltet seine Wirkung im Organismus vor allem in Verbindung mit dem Chlorion als Kochsalz. In dieser Bindung macht es die Schwankungen des leichter beweglichen Chlors mit und wird wie dieses abhängig von nervös-hormonalen, renalen und zellular-osmotischen Stoffwechselmechanismen. Es ist als einziges Harnfixum im Blutserum in so hoher Konzentration vorhanden (0,59–0,67%), daß die normalerweise von den Glomeruli abfiltrierte Flüssigkeitsmenge[43] genügend davon mitbringt, ohne eine zusätzliche Sekretionsleistung der Niere zu erfordern. Es ist auch der einzige Harnbestandteil, der von der Niere durch die Tubuli wieder aufgenommen und dem Blutstrom einverleibt werden kann. Es stellt damit eine Art Grundlage der Sekretionstätigkeit der Nierentubuli dar, weil für jedes Molekül einer anderen harnfähigen Substanz, welche die Tubuluszelle in Richtung des Lumens verläßt, ein Molekül Kochsalz aus dem vom Glomerulus gelieferten provisorischen Harn aufgenommen werden muß.

1. Salzmangelurämie

Dieser Mechanismus kann das Verständnis für manche Krankheitserscheinungen bei Herzinsuffizienz erleichtern, soweit sie den

ten auch heute noch, wonach Herzkranke während der Digitalistherapie – also dekompensierte Patienten – «trinken sollen, was sie gern haben, und zwar in so großer Menge, wie ihre Trinklust das verlangt Diese Anweisung ist um so notwendiger, als man ganz allgemein die vorgefaßte Meinung hat, daß die Wassersucht durch Enthaltsamkeit im Trinken gewissermaßen ausgeschwemmt werden mußte, und sich fürchtet, die Krankheit zu vermehren, wenn man der Neigung der Patienten, zu trinken, nachgibt» Denn die Flüssigkeitsbeschrankung allein läßt die osmotische Konzentration des Plasmas ansteigen und stimuliert auf diese Weise die Sekretion des antidiuretischen Hormons der Hypophyse Darin liegt die Tendenz zur Oligurie, welche die Ausscheidung von Kochsalz und andern Harnfixa behindert

1 Quecksilberdiuretika

Eine Ausschwemmung von Kochsalz wird häufig mittels der Quecksilberdiuretika versucht Sie sollen vor allem die «Rückresorption» von Kochsalz durch die Nierentubuli hemmen[35] Sie sind aber nicht indifferent, da sie in entsprechender Konzentration die lebenswichtige ATP Spaltung durch Actomyosin vergiften[70] bzw die ATPase Wirkung unmoglich machen[113], indem sie an den «SH» Gruppen angreifen, Molekülbestandteilen, welche für die ATP Spaltung unentbehrlich sind[115] Die diuretische Wirkung der Quecksilberdiuretika wird auch mit der Leberfunktion in Beziehung gebracht[14] Nach Ableitung der Galle durch eine Gallenfistel hort die diuretische Wirkung des Salyrgans nämlich auf, um erst wiederzukehren, wenn von neuem Gallensauren zugeführt werden[23] Da die Leber bei Herzkranken so oft geschadigt ist, sind die Hg-Praparate bei diesen auch deshalb mit großter Reserve anzuwenden Sie führen auch zu Kaliumverlusten, die wegen der bei Herzkranken oft schon bestehenden K Stoffwechselstorung gefährlich werden konnen

2 Ionenaustauscher

Eine weitere Maßnahme zur Entfernung von Natrium aus dem Organismus stellt die Ionenentziehung durch Kationenaustauscher dar das sind Kunstharze, die ein hohes Ionenbindungsvermogen haben, im Verdauungstrakt unloslich sind und daher auch nicht toxisch wirken[26] Die Diffusion und der Austausch von Ionen ist auf Grund des mikroporosen Aufbaues dieser Stoffe möglich Eigent-

2. Ödeme

Bei der Ödementstehung im Zusammenhang mit der Zurückhaltung von Kochsalz kommt dem Natriumion im Gegensatz zum Chlorion, das diuresefördernd wirkt, die wichtigere Rolle zu[34]. Das gilt auch für die Herzwassersucht. Bei der Natriumretention, also einer Zunahme der Kationen, erfolgt aus Gründen der Elektroneutralität zwangsläufig auch eine Vermehrung der Anionen. Dabei wird der osmotische Druckanstieg verdoppelt und die Ödembildung gefördert. Bei Natriumverlust kommt es deshalb zu einer Abnahme des osmotischen Druckes, weil die Kationen nicht nur eine gleiche Zahl von Anionen mitnehmen, sondern vor allem durch kein anderes Kation, wie Kalzium, Magnesium oder Kalium, ersetzt werden können, da eine derartige Erhöhung der Konzentration dieser Kationen mit dem Leben nicht mehr vereinbar ist[31]. Die Retention von Chlorionen hat wegen deren Fähigkeit, die Zellwand zu durchdringen, kaum eine Zunahme der osmotischen Konzentration und damit auch keine Wasserretention zur Folge.

b) Therapie bei kreislaufbedingten Ödemen

Da die Ödembildung neben mechanischen Gründen auch sehr wichtige Wurzeln in dem durch die Herzinsuffizienz gestörten Eiweißhaushalt und Mineralstoffwechsel hat und weil die Ödeme selbst wieder störend in Stoffwechselvorgänge des Herzens eingreifen, sei ihre Therapie hier kurz gestreift. Besonders müssen kochsalzarme Diätformen berücksichtigt werden, weil die Kost des zivilisierten Menschen mit 12–20 g täglicher Kochsalzzufuhr das wahre Bedürfnis des Körpers, das bei 5 g liegt, erheblich zu übersteigen pflegt und damit schon beim Gesunden auf die Dauer Schäden setzt, vor allem aber beim dekompensierten Herzkranken, der zur Salzretention neigt. Obst-, Saft- und Milchtage sind zu bekannt, um im einzelnen besprochen zu werden. Die Carreltage sollten wieder mehr zu Ehren kommen, weil sie mehr Eiweiß geben als rein vegetabile Kost, und das ist wegen der Eiweißkomponente der Ödeme wichtig. Auch in den verschiedenen Schemata der salzarmen Kost sollte mehr leichtverdauliches Eiweiß vorkommen als üblich. Wegen der Gefahr einer Salzmangelurämie sollen aber solche Kostformen nicht länger gegeben werden, als wirklich Ödemneigung besteht. Auch die Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr ist individuell zu handhaben. Die Anweisungen des Schöpfers der Digitalistherapie, *Withering*[152], gel-

der kapillaren Druckverhältnisse durch Digitalisglykoside versucht werden

VII. Hormoneinwirkungen auf das Herz

Die beschriebenen Sektoren des allgemeinen Stoffwechsels des Organismus, welche entscheidenden Einfluß auf die Tätigkeit des Herzens nehmen, unterliegen wesentlichen Impulsen von seiten anderer Organe, wie des Nervensystems und der endokrinen Drüsen Unter diesen spielt die Nebennierenrinde (NNR) eine besondere Rolle, weil sie Hormone enthält, von denen der Kohlenhydratstoffwechsel, die Phosphorylierungsvorgange im Zusammenhang mit dem Adenylsäuresystem und die Umwandlungen des Mineralhaushaltes weitgehend abhangig sind

a) Nebennierenmark

Auch das Nebennierenmark hat bekanntlich engste Verbindungen zu Herz und Kreislauf So ist mit allen Kreislaufregulationsstorungen in Verbindung mit Verbrennungen, Infektionskrankheiten, Allgemeininfektionen usw eine Aktivierung des NN-Markes als Ausdruck einer allgemeinen Stoffwechselsteigerung verbunden Es kommt zu Markhyperplasie als Folge einer chronisch gesteigerten Muskelarbeit, und zwar nicht nur der Skelettmuskulatur Dieselbe Beobachtung macht man bei chronischer Belastung des hypertrophierten Herzens, wahrend im Stadium der Dekompensation von nichthypertonischen Herzfehlern eine Rückbildung des NN-Markes eintritt[83] Im Herzmuskel sind die Nebennierenmarkhormone Arterenol und Adrenalin in verhältnismäßig großer Menge vorhanden, und in pathologischen Herzen findet sich meist eine abnorme Vermehrung des Adrenalins, dessen sauerstoffverbrauchsteigernde Wirkung der des Arterenols weitaus überlegen ist Damit wird die Sauerstoffökonomie des Herzens gestort und die Hypoxie und Herzinsuffizienz gefördert[83, 114]

In der letzten Zeit wird auch ein Synergismus der beiden Nebennierenanteile wahrscheinlich gemacht, indem in der Rinde das Koferment eines Fermentes gebildet werden soll, das die Synthese der Markhormone überhaupt erst ermöglicht[83]

liche Träger der Austauschfunktion sind Säurereste, die in fester chemischer Bindung an der Grundsubstanz verankert sind und ihre charakteristische Fähigkeit zur Salzbildung behalten haben. Dem Massenwirkungsgesetz entsprechend werden vor allem Natriumionen von ihnen gebunden, da diese im Darm überwiegen[31]. Aber auch der Kaliumhaushalt kann durch sie beeinflußt werden, wenn auch jetzt Austauscher verwendet werden, die mit Kalium vorbeladen sind und daher nicht mehr so viel davon aufnehmen. Hier drohen dennoch Gefahren, besonders wenn gleichzeitig Glykoside gegeben werden, deren Giftwirkung bei K-Verarmung größer wird, oder wenn die Austauschharze bei Obstipation länger im Darm bleiben. Deshalb sollten EKG und Serumuntersuchungen mit dem Flammenphotometer gemacht werden, wenn man mit Austauschern arbeitet.

3. Weitere therapeutische Maßnahmen

Weniger eingreifend und leichter zu handhaben, bei sehr guter und anhaltender Wirksamkeit, scheinen uns die neuen, aus Sulfonamiden entwickelten Hemmstoffe der Karboanhydrase zu sein. Diesem Ferment kommt eine besondere Funktion im Elektrolytstoffwechsel der Niere zu. Es ist für die Bildung von H^+ und die Rückresorption von HCO_3-Ionen verantwortlich. Da die Natriumrückresorption im distalen Tubulusanteil an die Anwesenheit von H-Ionen gebunden ist, wird durch die Hemmung des genannten Fermentes auch die Natriumrückresorption verhindert. Es kommt zu seiner vermehrten Ausscheidung und damit zu gesteigerter Diurese[45]. Wir haben mit dieser – unter dem Namen Diamox (*Lederle*) im Handel befindlichen – Substanz in Dosen von 16 mg/kg Körpergewicht gute Erfahrungen gemacht; sie ist gut verträglich und hat allein oder zusammen mit sehr kleinen und seltenen Dosen von Hg-Diureticis gute Ausscheidungswirkung.

Weiter sei auf die *Kaliumtherapie* hingewiesen, die früher ausführlicher beschrieben wurde, weil damit unter gewissen Umständen eine Verdrängung der Natriumionen und diuretische Wirkungen zu erzielen sind.

Im Sinne einer Verbesserung der Bluteiweißverhältnisse und damit *einer Förderung der Ödemausschwemmung* liegt neben eiweißreicher Diät, Zufuhr von Aminosäuregemischen oder Albumininjektionen auch eine gute Leberschutzbehandlung[16]. Neben allen diesen Maßnahmen aber sollte eine Hebung der Herzkraft und damit

kleine Kaliumgaben tödlich vergiftet werden Durch erhöhte Zufuhr von Na Salzen bei möglichst weitgehender Ausschaltung des Kaliums kann man NNR Ausfallssymptome zum Verschwinden bringen Diese Möglichkeit zeigt, daß die schweren Folgen des NNR-Hormon Ausfalles im wesentlichen durch Störungen im Mineralhaushalt bedingt sind, die möglicherweise erst den Boden vorbereiten müssen damit KH-Stoffwechselstörungen manifest werden können[31] Diese Veränderungen müssen hier besonders vermerkt werden, weil die Digitalisempfindlichkeit im kranken Herzen eng mit seinem Kaliumgehalt zusammenhängt und weil eine strenge Kochsalzentziehung wie sie beim Herzkranken geübt wird, bei den häufigen Fällen mit überlasteter Nebennierenrinde mehr schaden als nützen kann Erhöhte Hormonzufuhr steigert die Neigung zu Kochsalz- und Wasserretention, indem die Natriumrückresorption in den Tubuli vermehrt[127] und dieses und damit Wasser in den Geweben stärker festgehalten wird[20] Es ist aber nicht anzunehmen, daß diese Mineralhaushaltsstörung ihre Ursache nur in einer Veränderung der Ausscheidungsfähigkeit der Nierentubuli hat, sie scheint sich aber an den Epithelien der Niere in besonders auffallender Weise zu äußern, weil hier die allgemeine Fähigkeit der Zelle zum Stofftransport in Gestalt der Rückresorption von Wasser und Ionen aus dem Lumen der Tubuli ins Gefäßsystem zu einer spezifischeren Funktion ausgebildet ist und daher bei Störungen und Ausfall dieser Funktion zu eingreifenderen Veränderungen führt als bei andern Zellen

Soweit es sich um den Mineralstoffwechsel handelt, scheint der Angriffspunkt der NNR-Hormone an den Grenzflächen der Zellen im allgemeinen zu suchen zu sein, daher auch an den Oberflächen der Muskelfasern, indem sie sich dort bei normalem Stoffwechsel an der Aufrichtung einer biologischen Schranke beteiligen, welche u a. dem Kalium den Austritt, dem Natrium den Eintritt in das Zellinnere verwehrt Dauernde Energiezufuhr ist nötig, um diese hohe osmotische Spannungsdifferenz von Na und K im extra- und intrazellularen Raum aufrechtzuerhalten, welche auf osmotischen Konzentrationen innerhalb der Zelle beruht, die dreimal so hoch sind wie die des Plasmas Diese Spannungsdifferenz sinkt bei NNR-Insuffizienz auf sehr niedrige Werte, wie am Muskelgewebe von Ratten experimentell festgestellt wurde[111] Das hilft die Schlaffheit und die Adynamie der Muskulatur bei NNR-Insuffizienz zu erklären, denn die osmotische Spannungsdifferenz zwischen dem Zell-

b) *Nebennierenrinde*

1. Wirkungsmechanismus

Ein Ausfall der Nebennierenrinde durch Exstirpation oder Erkrankung führt ähnlich wie die Entfernung der Hypophyse zu Hypoglykämie, Verminderung der Glykogenreserven in der Leber und der dem Normalen gegenüber geringeren Fähigkeit des Körpers, seinen Kohlenhydratbestand aufrechtzuerhalten, wenn ungenügend Kohlenhydrate zugeführt oder zuviel davon verbraucht werden. *Das erklärt sich dadurch, daß beim Fehlen von NNR-Hormonen* die Neubildung von Glykogen, die Glukoneogenese, stark verlangsamt ist. Eine Substitutionstherapie mit Rindenextrakten bewirkt *in solchen Fällen eine Auffüllung der Glykogenvorräte besonders* in der Leber[31] und eine Regularisierung des Zuckerstoffwechsels. Wir sehen dabei, daß alle aktiven Hormone der NNR qualitativ ähnliche Wirkungen auf den KH-Stoffwechsel zeigen und nur in quantitativer Hinsicht differieren. Auch Einflüsse der NNR auf den Fettstoffwechsel im Sinne einer Regularisierung der Fettablagerung und einer Förderung der Glykogenneubildung aus Fett[76] sind bekannt. Ebenso soll unter ihrer Wirkung mehr Zucker aus Eiweiß gebildet werden[31], wenn keine andere Glykogenquelle vorhanden ist.

Wenn auch der Mechanismus dieser Hormoneinflüsse noch stark diskutiert wird, steht doch fest, daß sie tief in den Aufbau und in die Wirksamkeit lebenswichtiger Fermente eingreifen[141, 148]. Diejenigen Fermente, von denen angenommen wird, daß die NNR-Hormone auf sie einwirken, enthalten in ihrem chemischen Gerüst SH-Gruppen, und es wird vermutet[76], daß die NNR-Hormone im Sinne einer Aktivierung dieser lebenswichtigen Gruppen an diesen *Fermenten angreifen. Wie wir gesehen haben, geschehen insbesondere im Kohlenhydrathaushalt* wesentliche Umwandlungen über Anlagerung und Abspaltung von Phosphatgruppen und diese Phosphorylierungen sollen in sehr engen Beziehungen zu den NNR-Hormonen stehen[141, 142], *so daß deren Verhältnis zum Adenylsäuresystem* hier besonders betont werden muß.

Im Mineralhaushalt führt das Fehlen von NNR-Hormonen zu großen *Natrium- und Chlorverlusten, Flüssigkeitsverschiebungen* im Körper, Anstieg des Kaliums im Blut und auch in den Zellen, und der Antagonismus von Natrium zu Kalium scheint gesteigert.

samten Rohextraktes blieben, konnte vor kurzem[128] eine weitere Verbindung kristallisiert werden, das Aldosteron, zuerst Elektrokortin genannt, welches auf den Mineralstoffwechsel besonderen Einfluß hat. Seine Reindarstellung scheint auch in therapeutischer Sicht eine wesentliche Neuerung darzustellen, da es eine 30–50fach stärkere Wirksamkeit[58] hat als das ihm nahestehende Desoxykortikosteron (bei 25mal stärkerer Na-Retention und 5mal stärkerer K-Ausscheidung), aber keine Wirkung auf die Wasserausscheidung zeigt[28] und den Blutdruck in physiologischen Dosen nicht erhöht[92]. Die wirksame Tagesdosis bei Addisonpatienten lag schon bei 150 bis 200 mg. Das Aldosteron soll aber nicht nur für den Mineralhaushalt des Organismus über den Angriffspunkt der NNR, sondern auch für den Mineralhaushalt der einzelnen Zelle entscheidend verantwortlich sein[130], und es liegt nahe, auch eine spezifische Aldosteron-Wirkung auf das Herz anzunehmen. Therapeutische Versuche mit aldosteronhaltigen NNR-Extrakten (Hormonchemie) an dekompensierten Herzkranken haben uns in dieser Richtung ermutigende Resultate geliefert, wenn sie auch noch nicht so zahlreich sind, daß sie statistisch ausgewertet werden könnten.

4. Bildungsstätten der NNR-Hormone

Nach neueren Untersuchungen[61] werden die für den gewöhnlichen Stoffwechsel des Organismus notwendigen Rindenhormone – und zwar die Gluko- und die Mineralokortikosteroide – in der inneren Rindenhälfte als der eigentlichen Funktionsschicht der NNR gebildet. Der jeweilige Hormonbedarf des Organismus soll dabei auch die qualitative Leistung der Rindenepithelien bestimmen. Die äußere Hälfte der Zona fasciculata dagegen soll eine Reserveschicht sein, auf die der Organismus bei größeren Anforderungen sofort zurückgreifen kann. Die Tätigkeit dieser Schichten muß eine sehr lebhafte sein, denn in der Minute wird von der NNR etwa die zehnfache Menge des jeweils in ihr feststellbaren Hormongehaltes abgegeben[133]. Daß ein Vorderlappenhormon der Hypophyse – das ACTH – in die Synthese und Sekretion der NNR-Hormone fördernd eingreift, sei hier nur am Rande vermerkt, während die therapeutische Bedeutung der Askorbinsäure als Katalysator im Prozeß der Hormonproduktion deutlicher herausgestellt werden soll[37, 63, 103, 133].

inneren und der Umgebung ist ein entscheidender Faktor für den Gewebsturgor. Da aus physikalischen Gründen auch Beziehungen zwischen diesem und dem Blutdruck bestehen, sind auch hier Erklärungsmöglichkeiten für die Hypotonie bei Addison und gewissen Herzerkrankungen gegeben. Wenn die Wirkung der den Mineralstoffwechsel steuernden Hormongruppen aufhört, tritt an die Stelle der biologischen Schranke an den Grenzflächen der Zellen ein Austausch der Ionen nach rein physikalischen Gesichtspunkten.

2. Aufgliederung der NNR-Hormone

Von den 30 steroidartigen Stoffen, die aus NNR-Extrakten in kristallisiertem Zustand zu isolieren waren, sind seit etwa 18 Jahren sechs bekannt[132], die eine typische «Kortinwirksamkeit» haben, d. h. die Fähigkeit, einen mehr oder weniger großen Teil der Ausfallserscheinungen beim NNR-losen Tier aufzuheben[109, 131]. Sie haben Hormoncharakter und stellen ungesättigte Ketone dar, die dem Gelbkörperhormon Progesteron nahe verwandt sind. Es ist wahrscheinlich, daß das Cholesterin ihre Muttersubstanz ist[132]. Sie werden als Kortikosteroide bezeichnet.

Es gibt unter den genannten Hormonen solche, die vorwiegend den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen, wie das Kortison (17-Oxy-Kortikosteron)[131]. Diesen Glukokortikosteroiden stehen Mineralokortikosteroide gegenüber, deren wichtigster Vertreter das Desoxykortikosteron gewesen ist, das nur in sehr kleiner Menge in der NNR vorkommt und von manchen Autoren lediglich als Zwischenprodukt des eigentlichen Hormons angesehen wird[76]. Es bewirkt Natrium-, Chlor- und Wasserretention bei vermehrter K-Ausscheidung und erhöht den Blutdruck. Die beiden Hormongruppen sind in ihrer Wirksamkeit nicht so stark getrennt wie man ursprünglich annahm. Die Glukokortikosteroide wirken auch auf den Mineralstoffwechsel und mit Desoxykortikosteron kann man anderseits NNR-lose Tiere am Leben erhalten[31], obwohl dieses Steroid sonst keinen Einfluß auf den KH-Stoffwechsel zu haben scheint.

3. Aldosteron

Aus einer nach Entfernung dieser kristallisierbaren Substanzen aus NNR-Extrakten zurückbleibenden «amorphen Fraktion», welcher je nach Art der Gewinnung 60–80% der Wirkung des ge-

samten Rohextraktes blieben, konnte vor kurzem [135] eine weitere Verbindung kristallisiert werden, das Aldosteron, zuerst Elektrokortin genannt, welches auf den Mineralstoffwechsel besonderen Einfluß hat Seine Reindarstellung scheint auch in therapeutischer Sicht eine wesentliche Neuerung darzustellen, da es eine 30–50fach stärkere Wirksamkeit [35] hat als das ihm nahestehende Desoxykortikosteron (bei 25mal stärkerer Na Retention und 5mal stärkerer K Ausscheidung), aber keine Wirkung auf die Wasserausscheidung zeigt [35] und den Blutdruck in physiologischen Dosen nicht erhöht [82].

für den Mineralhaushalt der einzelnen Zelle entscheidend verantwortlich sein [130], und es liegt nahe, auch eine spezifische Aldosteron-Wirkung auf das Herz anzunehmen Therapeutische Versuche mit aldosteronhaltigen NNR-Extrakten (Hormonchemie) an dekompensierten Herzkranken haben uns in dieser Richtung ermutigende Resultate geliefert, wenn sie auch noch nicht so zahlreich sind, daß sie statistisch ausgewertet werden konnten

4 Bildungsstätten der NNR Hormone

Nach neueren Untersuchungen [81] werden die für den gewöhnlichen Stoffwechsel des Organismus notwendigen Rindenhormone – und zwar die Gluko- und die Mineralokortikosteroide – in der inneren Rindenhälfte als der eigentlichen Funktionsschicht der NNR gebildet Der jeweilige Hormonbedarf des Organismus soll dabei auch die qualitative Leistung der Rindenepithelien bestimmen Die äußere Hälfte der Zona fasciculata dagegen soll eine Reserveschicht sein, auf die der Organismus bei größeren Anforderungen sofort zurückgreifen kann Die Tätigkeit dieser Schichten muß eine sehr lebhafte sein, denn in der Minute wird von der NNR etwa die zehnfache Menge des jeweils in ihr feststellbaren Hormongehaltes abgegeben [132] Daß ein Vorderlappenhormon der Hypophyse – das ACTH – in die Synthese und Sekretion der NNR-Hormone fördernd eingreift, sei hier nur am Rande vermerkt, während die therapeutische Bedeutung der Askorbinsäure als Katalysator im Prozeß der Hormonproduktion deutlicher herausgestellt werden soll [39, 63, 109, 133]

5 Askorbinsaure

Die Zellatmung in der NNR, die besonders reich an Vitamin C ist, steigt nach Askorbinsaurezufuhr, weil der *Wasserstofftransport* in NNR-Zellen durch sie aktiviert wird[130] Darauf beruht auch die fordernde Wirkung auf die Biosynthese der Steroidhormone Die Askorbinsaurezufuhr darf aber ein gewisses Optimum nicht überschreiten, sonst sinkt die Hormonsynthese Es ist außerdem *wichtig zu wissen, daß die Wirkung von Vitamin C bei zunehmendem Alter der Drüse immer geringer wird* Diese stoffwechsel- und hormonsynthesefördernden Eigenschaften der Askorbinsaure konnen bei der Herztherapie ausgenutzt und neben anderen auch durch die Vitamine E und A unterstützt werden, die in ahnlichem Sinne wirken

c) *Nebennierenrinde bei Herzinsuffizienz*

1 Klinische Beobachtungen

Bei der Untersuchung von chronisch dekompensierten Herzkranken fallen dem langjahrigen Beobachter ofter Symptome auf, die auch bei Nebenniereninsuffizienz verschiedener Stadien vorkommen (Addisonismus, *M Addison*) Sie zeigen sich als Muskelschwache, Adynamie, Magen-Darm Storungen verschiedener Art, wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Aufstoßen, Erbrechen und Verminderung der Salzsaure- und Fermentproduktion des Magens, Durchfälle, endlich Welkwerden und Pigmentierung der Haut und niedriger Blutdruck Es handelt sich um Veranderungen der außeren Erscheinung und des Wesens dieser Kranken, die durch die Herzschwache allein nicht erklarbar sind Anderseits findet man ebenso wie beim chronisch Herzkranken auch beim Addison eine Herabsetzung des Minutenvolumens und des Schlagvolumens des Herzens und eine Eindickung des Blutes und bei beiden Krankheitsbildern EKG-Veranderungen, die ahnlich sind und durch eine Senkung der ST-Strecke und eine Abflachung oder ein Negativwerden der T-Zacke charakterisiert sind Es ist durchaus denkbar, daß sie auch bei chronisch Herzkranken *wenigstens teilweise als Ausdruck einer NNR-Insuffizienz zu werten sind* Solche klinischen Veranderungen sind auch von anderer Seite beschrieben[143] Sie treffen meist Kranke, die wegen alter Klappenfehler, fixierter Hypertonien, Koronarsklerosen oder Arrhythmien verschiedener Genese immer wieder dekompensieren Sie sind meist lang und oft mit Digitalis be-

handelt worden und immer wieder kompensiert gewesen, bis Anstrengungen oder Infekte zu neuer Insuffizienz und endlich trotz Glykosidbehandlung zu hydropischen Erscheinungen und Herzversagen geführt haben Diese Zeichen treten in wechselnder Zusammenstellung und oft auch nicht besonders deutlich hervor, sind aber ziemlich oft, vor allem bei älteren Leuten zu finden

2 Anatomische Veränderungen

Diese Beobachtungen geben einen Hinweis darauf, daß die NNR bei solchen Herzkranken in Mitleidenschaft gezogen und in ihrer Funktion beeinträchtigt wird, was durch ihre eben beschriebene Beteiligung an lebenswichtigen Stoffwechselvorgängen ja nahe liegt Diese Beeinträchtigung läßt sich durch zahlreiche morphologische und funktionelle Daten belegen[illegible, 98, 108] So ergab sich, daß das Herz- und das Nebennierenrindengewicht von Wildtieren im allgemeinen höher liegt als das ihrer domestizierten Artgenossen (Kaninchen, Ratten) und daß sich beide bei chronisch überanstrengten Tieren erhöhen, nach NNR Entfernung aber eine Reduktion des Herzgewichts und der Leistungsfähigkeit eintritt. Wir wissen auch, daß die Leistungsfähigkeit von Versuchstieren durch NNR-Hormone gesteigert und die Ermüdbarkeit des menschlichen Skelettmuskels durch sie hinausgeschoben werden kann Pathologisch anatomische Untersuchungen haben ergeben, daß bei kompensierter Herzmuskelhypertrophie, besonders bei Hypertonie, eine starke Hypertrophie der NNR auftritt deren Gewicht z B von 4,02 auf 6 g steigen kann Dabei kommt es zu einer Überfunktion des Organs [illegible] vermehrter Speicherung von Fettsubstanzen, besonders von doppelt brechenden Lipoiden in allen Rindenschichten äußert Bei dekompensierten Herzkranken dagegen findet man einen Verlust des Rindengewichts mit sekundärer Atrophie und starkem Schwund der fettfärbbaren Substanzen und anisotropen Lipoide Diese Erscheinungen lassen [illegible] deuten daß [illegible]
wechsel [illegible]
als Subst [illegible] Katalysator verwendet werden Sie werden von der NNR deshalb so lange es geht vermehrt bereit-

gestellt, wobei es zu einer Hypertrophie des Organs kommt Wenn aber ein bestimmter Punkt überschritten wird, setzt der beschriebene Entspeicherungsvorgang und eine langsame Atrophie des Organs ein Damit ist ein Versiegen der Hormonausschüttung und eine weitere schwere Schädigung des gesamten und des Herzstoffwechsels verbunden, denn zu den hämodynamisch bedingten Schäden tritt nun noch ein Erlahmen wichtigster Stoffwechselfunktionen, deren Ablauf durch NNR-Hormon Mangel zumindest verlangsamt wird

3 Einfluß der Herzinsuffizienz auf die Ketosteroidausscheidung

Um auch von der funktionellen Seite her eine Bestätigung dieser Befunde zu erhalten, haben wir[107, 123] Abbauprodukte dieser Hormone im Harn untersucht Es handelt sich dabei um die 17-Ketosteroide, die ein Sammelbecken darzustellen scheinen, in das neben Kortikosteroiden allerdings auch andere Stoffe eingehen, welche als Abbauprodukte der männlichen Keimdrüsenhormone angesehen werden Da diese Stoffe auch auf anderen Gebieten zur Aufdeckung von Zusammenhängen mit dem NNR-System verwendet werden[159], haben wir sie bei einer größeren Anzahl von Herzkranken untersucht und bei 265 inzwischen veröffentlichten Bestimmungen ein Absinken der Werte bei chronisch dekompensierten Herzkranken gefunden Diese Beobachtungen haben sich inzwischen vermehrt und sind auch von anderer Seite bestätigt[75]

Auch die früher schon erwähnte Veränderung der Blutkaliumwerte von Herzkranken[64] spricht im Sinn einer Beteiligung der NNR an diesem Geschehen Die Erhöhung des Kaliumspiegels im Blut, die wir bei vielen dekompensierten Herzkranken gefunden haben, wenn noch keine zu große Leberbeteiligung vorlag liegt nämlich ebenfalls im Rahmen der bei NNR Insuffizienz erwarteten Veränderung Es ist unwahrscheinlich daß diese hohen K Werte ganz unabhängig vom Verhalten der NNR vorkommen und unabhängig von ihr bei zunehmender Kompensation wieder zurückgehen

d) Therapie

Diese Zusammenhänge erfordern eine Berücksichtigung der NNR-Funktion bei der Behandlung von Herzkranken und der dazu notwendigen Indikationsstellung Unabhängig davon, ob diese Hormone als Substrat oder Katalysator wirken, handelt es sich bei ihrer

Verordnung um eine Substitionstherapie, die vor allem deshalb nicht sehr lange angewandt werden soll, weil sie mit der Zeit eine Neueinstellung des Organismus auf diese Hormone bewirkt und zu einer Inaktivitatsatrophie der NNR führt oder eine solche Atrophie nach Überlastung noch fordert Es muß außerdem eine Dosis gefunden werden, die den Schaden gerade ausgleicht ohne zu Überdosierungserscheinungen zu führen, welche besonders dann gefährlich sind, wenn bereits Symptome vorhanden sind, die in der Richtung solcher Nebenwirkungen liegen Das gilt besonders für die Verordnung von Mineralokortikosteroiden wie Cortiron oder Percorten, deren Überdosierung Ödeme und Blutdruckerhöhung macht Sie sollen bei Patienten mit Hochdruck- und Ödemneigung nicht angewendet werden Bei Koronarinfarkt, Koronarsklerosen und hypotonischen Zustanden dagegen wirken sie sehr gut Die Therapie mit Aldosteron konnte hier vielleicht eine Wandlung bringen, da sie die guten Eigenschaften der Mineralokortikosteroide, ihre Wirkung auf die osmotische Spannung an den Zellwanden usw ausnutzen kann, ohne eine Wasserretention oder Blutdruckerhohung zu produzieren

Wenn Symptome da sind, die mehr auf eine Störung im Zuckerhaushalt hinweisen, Adynamie z B, dann sind eher Glukokortikosteroide angezeigt, aber auch hier ist zu berücksichtigen, daß Nebenwirkungen auftreten konnen, insbesondere eine Erhöhung der allgemeinen Entzündungsbereitschaft, die beim Herzkranken sowieso in den gestauten Organen schon gesteigert ist und durch gleichlaufende Tendenzen von Bluteiweißveranderungen durch Herzschwache und bei Entzündungen verschiedener Art weitergefördert wird

Bei der Anwendung einzelner Hormongruppen ist also große Vorsicht am Platze Dabei spielt auch der Gedanke eine Rolle[107], daß eine Hormongruppe durch zu große Beanspruchung vom kranken Herzen her auch in ihrer Leistung als Gegenspieler der andern geschwacht wird, so daß deren Überwiegen zu Erscheinungen führt, die wir sonst als Überdosierungszeichen kennen Als Beispiel seien nochmals die *Hypertonie* und Ödemneigung des Herzkranken genannt, die meist rein hämodynamisch erklart werden Wenn in dem beim Herzkranken erhohten Z

Auf Grund solcher Überlegungen haben wir schon sehr früh angefangen, öl- und wasserlösliche Gesamtextrakte zu verwenden, denn dadurch glaubten wir, solche Nebenwirkungen eher ausschalten zu können, und außerdem wollten wir den Kranken auch die amorphe Fraktion zugute kommen lassen, bevor wir vom Aldosteron etwas wußten. Erfahrungen und Kasuistik darüber sind in meinem Buch[107] niedergelegt. Nach möglichst eingehendem Studium der klinischen Wirkung von öl- und wasserlöslichen Gesamtextrakten, wie Eschatin, Pancortex usw., haben wir jetzt einen Extrakt (Hormonchemie München) in Benutzung, der Aldosteron enthält[130]. Wir glauben, in sehr schweren Fällen davon eine bessere Wirkung zu sehen als mit den älteren Präparaten, wenn wir hier auch meist gezwungen sind, Vitamin-B-Komplex, Zucker und Zytochrom *gleichzeitig anzuwenden*. *Aber Beobachtungen an kranken Menschen* lassen sich eben nicht so vereinfachen wie beim Tierversuch.

Die Anwendung dieser Stoffe dient vor allem der Durchbrechung eines Circulus vitiosus, in den sich der Organismus bei zunehmender Dekompensation hineinsteigert, indem die Mangeldurchblutung und Stoffwechselüberlastung *Situationen schafft*, aus denen der Organismus nicht mehr allein herauskommt. Dazu kommt aus allen möglichen noch zu berührenden Gründen oft eine schlechtere Ansprechbarkeit auf *Digitalisglykoside*, die meist schon lange gegeben worden waren. Wenn nun durch diese Hormone der Ablauf von Stoffwechselvorgängen wieder besser wird, dann kann auch Herzleistung und Durchblutung wieder besser werden und Digitalis besser ansprechen. Sobald man das sieht, soll man mit der *NNR-Therapie aufhören und sich eventuell durch* mehrtägige Gaben von ACTH aus dem Hypophysen-Vorderlappen dagegen *schützen*, daß die während der Behandlung inaktivierte NNR nicht rasch genug mit ihrer Eigentätigkeit einsetzt.

Damit kann die Substitutionstherapie auf diesem Sektor auf das Niveau einer echten Heilbehandlung gehoben werden, besonders wenn sie mit einer Verbesserung des Stoffwechselablaufes eine seltenere Glykosidgabe erlaubt und in Fällen von Digitalis-Über*empfindlichkeit Zeitspannen überbrücken* hilft, in denen auch durch andere Maßnahmen, Kaliumgaben usw., die normale Glykosidempfindlichkeit wieder hergestellt ist. Das haben wir bei der Behandlung von alten dekompensierten Klappenfehlern gesehen, bei dekompensierten Hypertonien, arteriosklerotischen und sonstigen Arrhythmien mit Herzinsuffizienz bei alten Leuten mit Koronar-

günstigsten reagierten Patienten mit Überlastung des rechten Ventrikels und niedrigem Blutdruck

VIII. Stoffwechselwirkungen der Digitalisglykoside

Die Digitalistherapie soll in diesem Rahmen nur insofern gestreift werden, als Indizien dafür bestehen, daß die herzwirksamen Glykoside Angriffspunkte an Stoffwechselvorgangen haben, welche das Herz mit Energie versorgen und bei Herzerkrankungen gestort sein konnen Es ist aber heute noch schwer, ein klares und zusammenhangendes Bild von solchen Stoffwechselwirkungen der Droge zu bekommen So haben wir wie viele andere vor uns versucht, angebliche Veranderungen des pflanzlichen Wachstums durch Digitalisdungung nachzuprufen und haben an Samen und auch an Bakterienkulturen keine eindeutigen Resultate erzielen konnen Wir haben – mit Dr *Odenwald* – auch die Wachstumsverhaltnisse der Hefe unter Einwirkung verschiedener Konzentrationen verschiedener Digitalisglykoside untersucht und keine Veranderungen gefunden Dagegen ist es uns in jüngster Zeit gelungen, im Warburg-Apparat hinsichtlich der Beeinflußbarkeit von Atmung und Gärung der Hefezelle einen zwar geringfügigen aber konstanten Strophanthineffekt nachzuweisen, der trotz der noch relativ *geringen Anzahl* von Versuchen (Atmung 36 Messungen mit, 17 Messungen ohne Strophanthin, Garung 38 mit, 18 ohne Strophanthin) statistisch schon gut gesichert ist Wir fanden unter aeroben Verhaltnissen, daß Strophanthin im Vergleich zu Leerversuchen eine Verringerung des O_2 Verbrauches und eine Steigerung der CO_2-Bildung bewirkt, deren Ausmaß anscheinend von der Strophanthinkonzentration abhangig ist Eine Mitteilung von *Odenwald* darüber ist in Vorbereitung

Weiter bringt die Untersuchung von lebenden Herzmuskelgeweben in Schnittpraparaten, endlich die Durchstromung ganzer Herzen allein oder im Zusammenhang mit andern Organen oder dem Gesamtorganismus Aber auch hier ist man weit von den komplizierten Verhaltnissen entfernt, die im Leben herrschen Die Lasion des Gewebes und die rasch eintretende Insuffizienz des isolierten Herzens schaffen abnorme Bedingungen für die an-

greifenden Digitaliskorper, aber damit auch gunstige Moglichkeiten zu ihrem Studium; denn am optimal tatigen Herzen bleiben Stoffwechselwirkungen der Digitalisglykoside aus, soweit nicht toxische Dosen gegeben werden. Der Eintritt eines positiven chemischen und mechanischen Wirkungseffektes nach ihrer Anwendung ist abhangig von dem Vorliegen einer «Insuffizienz», d. h. einer Ermudung bzw. Schadigung des Herzens[147]. Die Faktoren, die fur das Gelingen der Untersuchungen notwendig sind, sind aber so mannigfaltiger Art, daß widersprechende Versuchsergebnisse vorkommen und oft schwer unter einen Hut zu bringen sind.

a) Beziehungen zum Mineralhaushalt

1. Zum Kalzium

Auf dem Gebiet des Mineralstoffwechsels bestehen engere Beziehungen zwischen Digitaliskorpern und Kalzium. Denn an Ca-frei ernährten Herzen von Versuchstieren zeigen herzwirksame Glykoside keinen Digitaliseffekt. Dieser wird jedoch sichtbar, wenn dann Ca-haltige Nahrlosungen zugeführt werden[120]. Die Ansprechbarkeit des Organs auf solche Pharmaka ist also an die Gegenwart von Ca gebunden. Anderseits ist bekannt, daß der Zeitpunkt des Stillstandes eines Herzens nach Durchspülung mit Ca-freier Ringerlosung durch Strophanthin wesentlich hinausgeschoben werden kann[68]. Wegen der engen Bindung des Serumkalziums an die Bluteiweißkörper kann es bei denjenigen Kranken, bei denen die Herzinsuffizienz zu einer *Hyperproteinamie* resp. einer *Hypalbuminamie* geführt hat, auch zu einer Hypokalzamie kommen, weil zu wenig Eiweiß als Vehikel des Ca da ist[84]. So kann bei manchen Herzkranken die geringe Empfindlichkeit fur Digitalis über einen Ca-Mangel erklart werden. Daß auch die Digitaliskorper selbst von *Serumproteinen transportiert werden*, sei in diesem Zusammenhang nur noch einmal kurz erwahnt.

synthese von ATP und Glykogen, fordert die Ermudung[119] und stort die [illegible] leistung Solchen Stoffwechselwirkungen entsprechend verlangern Hypokalzamien die Q-T-Dauer im EKG, welche dem Erregungsablauf im Ventrikel entspricht. Unter dem Einfluß von Ca kann in vitro und in vivo eine Erweiterung der Koronargefaße eintreten[83, 93].

2 Zum Kalium

Wahrend Ca Erhohung die Strophanthinwirkung verstarkt, tut Kaliumvermehrung in der Durchströmungsflüssigkeit bei Herzpraparaten unter gewissen Bedingungen das Gegenteil Die großere Digitalisempfindlichkeit des Herzmuskels bei Erhohung des Ca Spiegels im Blut wird durch ein entsprechendes Nachrücken des Kaliumgehalts bis zur Normalisierung des K/Ca Quotienten ruckgangig gemacht[88] Eine Hypokaliämie führt zu vermehrter Digitalisempfindlichkeit was Beobachtungen erklart[31], wonach Kaliumsalze die toxische Digitaliswirkung bessern konnen Die Zusammenhange dieser Erscheinungen werden vielleicht durch Untersuchungen besser verstandlich wonach Digitalisglykoside die ATPase-, also die Fermentwirkung des Myosins, aktivieren deren Funktion von einem optimalen Kaliumspiegel der Umgebung abhangig ist[56, 139] Die Digitaliswirksamkeit wird also durch das Verhalten des Mineralhaushalts stark beeinflußt, wie an dem Beispiel der beiden wichtigen Ionen K und Ca gezeigt werden konnte Die Glykoside wirken selbst wieder auf abnorme Elektrolytverteilungen regularisierend ein[114] und erzielen damit sicher einen Teil ihres Erfolges

b) Herzglykoside und Adenylsauresystem

Im insuffizienten Herzen kommt es zu einer Abnahme der Adenylsauresubstanzen mit einem aus ihrer Spaltung resultierenden Anstieg des anorganischen Phosphats[114] als chemisches Kennzeichen einer Minderleistung des Herzens Die Abnahme der Kon [illegible] an wirksamen Phosphorverbindungen wieder auf annahernd normale Verhaltnisse bringen[48a, 134] und beschleunigt und verstarkt auch die ATP bedingte Kontraktion glyzerinextrahierter Muskelfasern[31a] Es scheint vor allem eine Erhohung des Phosphorkreatingehalts zum Normalen zu bewirken[48a, 134] und verhindert den unokonomisch gesteigerten Zerfall hochwertiger energiereicher Phosphorverbindungen der bei Herzinsuffizienz einzutreten pflegt. Anderseits fördert AMP nach klinischen Beobachtungen gleichsinnig die sauerstoffsparende Wirkung der Digitalisglykoside[50] In toxischen Dosen entleert das Strophanthin die Vorräte des Herzens an energiereichem Phosphat[134]

und zerstört vor allem das Phosphorkreatin. Zunehmende Vergiftung mit Herzglykosiden ist biochemisch charakterisiert durch *eine vermehrte Spaltung energiereichen Phosphats im Myokard* ohne entsprechendes Ansteigen seiner Synthese[153].

c) Beziehungen der Digitalisglykoside zum «Milzleberstoff» und zu den NNR-Hormonen

Digitalisglykoside können am insuffizienten Herzen den Sauerstoffbedarf mindern und den Wirkungsgrad heben[47, 49, 116]. Damit wirken sie gleichsinnig mit dem früher beschriebenen Milzleberstoff. Der Steroidcharakter dieser Glykoside und ihre daraus resultierende Verwandtschaft mit den in der Leber gebildeten Gallensäuren[131] sowie den auch für den Herzstoffwechsel bedeutsamen Keimdrüsen- und NNR-Hormonen läßt hier an Zusammenhänge denken, die nach neueren amerikanischen Arbeiten[41] sehr wahrscheinlich werden. Sie berichten über die Herstellung von Produkten, die – vom Aglukon des K- und g-Strophanthin ausgehend – dem Progesteron und Desoxykortikosteron entsprechen. Dieses durch Teilsynthese gewonnene 19-Oxy-desoxykortikosteron zeigt nur eine minimale Natriumretention und keinerlei glukokortikoide Wirkung. *Bei seinem Vergleich mit einer aus Rindernebennierenrinden gewonnenen natürlichen Substanz*[97], welche nach ihrem chemischen Verhalten zur Gruppe der NNR-Hormone gehört, ergab sich die völlige Identität dieser beiden Stoffe. Dadurch ergeben sich auch wesentliche therapeutische Ausblicke. Die Wirksamkeit der NNR-Hormone bei Herzerkrankungen wird verständlicher und der Begriff der sogenannten «Herzhormone» seinem wirklichen Standpunkt nähergebracht.

d) Digitalis und Kohlenhydratstoffwechsel

1. Wirkung auf Glykolyse und Atmung

Digitalis steigert am Skelettmuskel und am zerkleinerten Herzmuskelgewebe in therapeutischen Dosen die Milchsäurebildung aus Glykogen und aus Glukose[42]. *Die Verwendung radioaktiver Kohlenstoffisotopen* hat es in den letzten Jahren möglich gemacht[155], die Strophanthinwirkung auf den KH-Umsatz – Glykolyse und Oxydation – genauer zu verfolgen. *Es ergab sich bei der Beobachtung* atmender Scheiben von Hundemyokard unter der Einwirkung

von g Strophanthin bei entsprechender Glukose- oder Milchsäurezufuhr, daß besonders die Glukoseverbrennung gegenüber den Kontrollen eine Beschleunigung erfuhr Es trat eine wesentliche Erhöhung der CO_2-Bildung auf, während der Sauerstoffverbrauch relativ niedrig blieb In diesem Zusammenhang sind die am Anfang dieses Kapitels mitgeteilten eigenen Beobachtungen über Digitalis und Hefe nochmals zu erwähnen

2 Digitalis und Brenztraubensäure

Der Verbrauch von Brenztraubensäure aber, die Kohlensäureproduktion aus diesem Substrat, seine Reduktion zu Milchsäure blieben durch Strophanthin unberührt Die Intensität der Atmung des Herzgewebes in BTS Überschuß war ohne Strophanthin ebenso hoch wie in Glukose und Milchsäure mit Strophanthinzusatz In BTS konnte sie aber durch Strophanthin nicht weiter gesteigert werden[155] wie bei den andern Hier sind auch andere gleichsinnige Beobachtungen[94a] und klinische Hinweise[44] bemerkenswert, wonach digitalisrefraktäre Herzkranke mit BTS Erhöhung im Blut und guter Beeinflußbarkeit durch Kokarboxylase danach *wieder* auf Digitalis ansprechen Die große Bedeutung der Vitamine des B Komplexes für Stoffwechselvorgänge im Zusammenhang mit dem BTS Abbau ist früher hervorgehoben worden, auch die häufige Störung dieses Abbaues bei Herzkranken und bei Vitaminmangelsituationen anderer Art Sie scheinen nach dem Gesagten nicht in den Komplex der Funktionsänderungen *im insuffizienten Herzen* zu gehören [illegible]

g[illegible]

V[illegible]

[illegible] schon beschrieben wurden, besonders im Zusammenhang mit der Strophanthintherapie, deren Leistungsfähigkeit durch Vitamin B nicht nur ergänzt, sondern in gewissen Fällen überhaupt erst ermöglicht werden kann

Die Frage der verschiedenen Digitalisempfindlichkeit bedarf noch weiterer Klärung Sie scheint aus Stoffwechselgründen u a auch umgekehrt proportional dem Durchmesser der Herzmuskelzelle zu sein[62a] Sie kann bei chronischer Digitalisierung auch abnehmen wenn anatomische Läsionen auftreten, die zu einem Absinken der Atmungsfähigkeit des Gewebes führen[154]

Zusammenfassung

In diesen Blättern wird versucht, den Zusammenhängen zwischen Störungen der Herztätigkeit und Veränderungen wichtiger Stoffwechselvorgänge nachzugehen. Eine Herzinsuffizienz z. B. ist in der Lage, je nach ihrer Art und ihrem Ausmaß durch Mehrverbrauch von Stoffwechselprodukten oder Störungen der Fermenttätigkeit, vor allem aber durch stauungsbedingte Überlastung von lebenswichtigen Organen tief in den Energiehaushalt des Körpers einzugreifen. Andererseits können primäre Stoffwechselerkrankungen von sich aus zu krankhaften Herzveränderungen führen. Erfahrungen auf diesen Gebieten sollten Wege zu neuen Behandlungsmethoden erschließen, welche die Herztherapie differenzierter und reichhaltiger gestalten können. Um zu wissen, wo etwa eine Förderung des Ionenmilieus, Verbesserung des sauerstoffübertragenden Fermentsystems durch Zytochromgaben, die Behandlung mit Zukkerverbindungen, die Ausnützung der Vorzüge des Vitamin B-Komplexes oder die Förderung von Hormonwirkungen durch Askorbinsäure oder durch direkte Hormonzufuhr vorteilhaft ist, muß auch eine weitere Differenzierung der Kreislaufdiagnostik angestrebt werden. Versuche in dieser Richtung werden z. B. durch die Beschreibung addisonähnlicher Symptome bei Herzinsuffizienz oder der kardialen Krankheitszeichen bei B-Mangel in Angriff genommen. Damit kann eine Indikationsstellung in energetischer Sicht gefördert werden, die für den Erfolg solcher Behandlungsmethoden von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Die althergebrachte, in neuerer Zeit vielfach variierte, aber in ihren Grundlagen unveränderte und noch nicht ganz aufgeklärte Digitalistherapie kann dadurch bereichert und ergänzt, aber nicht entthront werden. Nicht nur die Zunahme, sondern auch die zeitbedingte Veränderung von Herzkrankheiten rechtfertigt die Propagierung dieser Anschauungen über die Herztherapie. Sie hat besonders bei denjenigen Fällen ihre Berechtigung, die nach jahrelangem Gebrauch von Herzglykosiden und Quecksilberdiureticis an einem Endzustand angelangt sind, der früher endgültig war. Hier können wir durch manche der beschriebenen Maßnahmen ein neuerliches Ansprechen des Myokards auf Digitalis erreichen, den Gebrauch von Glykosiden verringern oder insofern ergänzen, als z. B. durch Vitamin-B Fähigkeiten des Myokards gefördert werden, die durch Digitalis nicht zu erreichen sind.

Dieses Beispiel möge für manche andere dienen, die im Rahmen der einzelnen Kapitel abgehandelt werden

Literaturverzeichnis

1a *Abderhalden, R* Vitamine, Hormone, Fermente Schwabe, Basel 1953
1 *Abendroth, H* Dtsch med Wschr 77, 1311, 1952
1b *Adams, A* Arzneimittelforsch 5, 87, 1955
2 *Albaum, H G, T Cayle* and *A Shapiro* Fed Proc 9, 144, 1950 (quoted by *Herbrand* und *Jäger* [59])
3 *Ammon R* Ergebn Enzymforsch 9, 35, 1943
4 *Id* Pharmazie 1, 6, 1950
5 *Ammon, R* und *H Dirscherl* Fermente, Hormone, Vitamine 2 Aufl Leipzig 1948
6 *Ammon R*, und *H Fedke* Med Mschr *1948*, 141
7 [illegible]
8 [illegible]
9 [illegible]
10 [illegible]
11 [illegible]
12 *Baumgartel, T* Med Klin 43, 320, 1948
13 *Beckmann K* Handb inn Med, Bd 3,2 Teil 4 Aufl, p 529 Springer, Berlin 1952
14 *Id* Handb inn Med Springer, Berlin 1953
15 *Bennhold H*, *E Kylin* und *St Rusznyak* Die Eiweißkörper des Blutplasmas Dresden/Leipzig 1938
16 *Bergdolt A* Med Klin 47, 1031, 1952
17 *Biorck, G* Acta med scand Suppl 226, 1, 1949
18 *Boden, E*, *H Gillmann* und *H D Horn* Therapiewoche 5, Nr 1/2, 1954
18a *Boecker, P* Dtsch. med Wschr 78, 8 274, 1953
19 *Brucke E Th* Arch exp Path Pharmak *175* 92, 1934 (zit nach *Bennhold* [15])
20 *Buchner, Fr* Verh dtsch. Ges KreislForsch *1950*, 27
21 *Buff Y E* Ref in Yearb Med *1950*, p 614
22 *Caspersson T* Scand Arch Physiol Suppl 73, 1936
23 [illegible]
24 [illegible]
25 [illegible]
26 [illegible] Wschr 83, 1088, 1953
27 [illegible] 11, 230, 1949
28 *Dietrich H*, *H Hecken* und *M Wolf* Ärztl Wschr 7, 549, 1952
29 *Dubois Ferrière, H* Helv med Acta *18* 84, 1951
30 *Durck H.*. Unters Path Anat d Beriberi Beitr path Anat., Jena 1908
31 *Edlbacher, S*, und *F Leuthardt* Lehrb d physiol Chemie 11 Aufl W de Gruyter, Berlin 1954
31a *Edman K A P* Acta physiol scand 30 69, 1953 (zit aus Ber Physiol)
32 *Engelhardt V A* Advanc Enzymol 6, 147, 1946 (zit nach *Edlbacher* und *Leuthardt* [31])
33 *Engelhardt V A*, and *M N Ljubimova* Nature *144*, 668 1939
34 *Esselier, A F*, *P Jeanneret* und *H Rosenmund* Schweiz med Wschr 83, 727, 755, 1953
35 *Farah, A.* Arch exp Path Pharmak *215*, 29, 1952
36 *Felix, K* Verh dtsch Ges inn Med 52, 387, 1940
37 *Felix, K*, und *E Schulte* Verh dtsch Ges inn Med *55*, 191, 1949

38 *Fenn, W O* Physiol Rev *20*, 377, 1940
39 *Ferstl, A, E Heppich* und *J Schmid* Wien klin Wschr *63*, 28, 1951
40 *Fleckenstein, A* Pflügers Arch ges Physiol *246*, 411, 1942
41 *Florey, K*, und *M Ehrenstein* J org Chem *19*, 7, 1954
42 *Freund, H* Arch exp Path Pharmak *167*, 73, 1932, *180*, 224, 1936
43 *Frey, E*, und *J Frey* Die Funktionen der gesunden und der kranken Niere Springer, Berlin 1950
44 *Frey, J, G Liebegott* und *Walterspiel* zit nach *Frey* (43)
45 *Gasch, J*, und *F Kruck* Klin Wschr *31*, 285, 1953
46 *Gollwitzer Meyer, Kl* Pflügers Arch ges Physiol *245*, 1941
47. *Gollwitzer Meyer, Kl*, und *Chr Kroetz* Klin Wschr *1940*, 580–593, 616–620
48 *Goodale, W T, R E Olson* and *D B Hackel* J clin Invest *29*, 816, 1950
48a *Greiner, Th* J Pharmac exp Therap *105*, 178, 1952
49 *Gremels, H* Arch exp Path Pharmak *169*, 689, 1932
50 *Groscurth* und *H W Bansi* Arch exp Path Pharmak *169*, 313, 1933
51 *Haarmann, W, A Hagemeier* und *L Lendle* Arch exp Path Pharmak *194*, 205, 1940
52 *Haarmann, W, K Korfmacher* und *L Lendle* Arch exp Path Pharmak *194*, 229, 1949
53 *Hadorn, W*, und *G Riva* Schweiz med Wschr *81*, 761, 792, 1951
54 *Hegglin R* Cardiologia *7*, 145, 1943
55 *Id* Klinik d energ -dynam Herzinsuffizienz Basel 1947
56 *Id* Schweiz med Wschr *47*, 1211, 1952
57 *Id* Vortrag am Therapiekongreß, Karlsruhe 1952
58 *Hens, F* Vortrag am Internistenkongreß, Wiesbaden, Bd *61*, 1955 (im Druck)
59 *Herbrand, W*, und *K H Jäger* Das Adenylsauresystem Arzneimittelforsch 2 Beiheft 1952
60 *Heubner, W* Der Mineralbestand des Korpers Springer, Berlin 1931
61 *Id* Wildunger H *1*, Nr 3, 1953
62 *Hochrein, M* Der Coronarkreislauf Springer, Berlin 1932
62a *Hoffmann, G*, und *H Wienke* Arch exp Path Pharmak *217*, 225, 1953
63 *Hofmann, H*, und *Hj Staudinger* Arzneimittelforsch *1*, 416, 1951
64 *Janke, B*, und *D Scharpff* Dtsch med Wschr *78*, 786, 1953, *78*, 816, 1953
65 *Kalk, H*, und *E Wildhirt* Dtsch med Wschr *77*, 1390, 1952
66 *Kerwick, R A* Brit med Bull *5*, 1204, 1948 (zit nach *H J Antweiler*, Die quantitative Elektrophorese i d Medizin Springer, Berlin 1952)
67 *Kisch, B* Klin Wschr 1926 (zit nach *Heubner* [60])
68 *Konschegg, A v* Arch exp Path Pharmak *71*, 251, 1913 (zit nach *Heubner* [60])
69 *Krakower, C A*, und *A E Heino* Arch Path *47*, 475, 1949 (zit nach *Linbach* [85])
70 *Kuschinsky, G*, und *F Turba* Experientia *6*, 103, 1950
71 *Lang, K*, und *F J Feinen* Biochem Z *321*, 343, 1951
72 *Lang, K* Der intermediare Stoffwechsel Springer, Berlin 1952
73 *Lange, F* Krankheiten des Herzens und der Blutstrombahn Enke, Stuttgart 1953
74 *Lasch, F* Dtsch med Wschr *78*, 975, 1953
75 *Lasche, M E, W H Perloff* and *M Durant* Amer J med Sci *222*, 459, 467 1951
76 *Laszt, L* Probleme des Hypophysen-NNR-Systems Springer, Berlin 1953
77 *Lehnartz, E* Chemische Physiologie 9 Aufl Springer, Berlin 1949
78 *Lendle, L*, und *P Pusch* Arch exp Path Pharmak *177*, 550, 1935
79 *Letterer, E* Dtsch med Wschr *78*, 425, 1953
80 *Lhotta, C v* Biochem Z *48*, 53, 1913 (zit nach *Bennhold* [15])
81 *Liebegott, G* Verh dtsch Ges Path *36*, 1952
82 *Id* Wien klin Wschr *65*, 97, 1953

83 *Id* · Zbl. Path. *90*, 1953
84 *Linneweh, F*: Klin. Wschr *18*, 350, 1939
... Forth Lehrg. *16*, 8, 1952.
... 11, 1918
... 18
... nach *Heubner* [60])
89
90
91 ... r 84,
92
407, 1954
... 140 67 1930
... 46 (zit nach *Hegglin* [56]).
... l, Santiago, *4*, 76, 1947 (zit.
95 *Markees, S* Dtsch med Wschr *78*, 913, 1953
96 *Mertelli, A* · Folia cardiol, Milano, *11*, 519, 1952 (zit nach KongrZbl. ges inn. Med *147*, 59, 1953)
97 Mattox, Proc Mayo Clin (in press).
98 ... 18 359 1952
99 ... Thieme, Stuttgart 1952.
100 ... 56]).
101 ... 30, 456, 1929
102
103
104 *Oppenheim, M* ...
105 *Patek, A J jr*, *I Post*, *O D Ratnoff*, *H. Mankin* and *R. W. Hillman* J Amer. med Ass *138*, 543, 1948.
106
107 ... 954
108
109
110 *Pichotka, J* zit nach *Heubner* (61).
111 *Id* Probleme des Hypophysen-NNR-Systems, p. 72, Springer, Berlin 1953.
112 *Plattner, H C* Les Troubles du metabolisme de Potassium et leur traitement 5e Journée de thérapeutique clinique, Genève 1951.
113 *Portzehl, H* Naturforschung 7, 1, 1952
114 *Raab, W* Münch med Wschr *95*, 813, 1953
115 *Rein, H* Ber. ges Physiol *135*, 438, 1944.
116 *Id* Naturwissenschaften *8*, 233, 1949, 9, 260, 1949
117 *Id* Pflügers Arch ges Physiol *253*, 205, 309, 435, 1951.
118 *Reymond, C*, et *A Vanotti* Schweiz med. Wschr *85*, 145, 1955.
119 *Rößle, R*, und *F. Roulet* Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin/Wien 1930
120 *Rothlin, E* Coimbra méd *2*, 7, 1953.
121 *Rozza, G*, *A Szent Gyorgyi* and *R W. G Wyckoff* Exp Cell Res *1*, 194, 1950
122 *Ruff, S*, *H Fedtke* und *R Ammon* Z KreislForsch *39*, 146, 1950
123 *Scharpff, D*, und *B Janke* Medizinische 1954
124 *Schneider, G*, *K Lottenbach* und *F. Wuhrmann* Z exp Med. *118*, 377, 1952
125 *Schumann, H* Der Muskelstoffwechsel des Herzens Steinkopff, Dresden 1950
126 *Schwab, R*, und *A Reinwand* Dtsch med Wschr. *78*, 941, 1953.
127 *Schwiegk, H* Ref Internistenkongreß, Wiesbaden, Bd *61*, 1955 (im Druck).

128 *Simpson, S A, I F Tait, A Wettstein, R Neher, I v Euler* und *T. Reichstein* Experientia 9, 333, 1953
129 *Sollmann, T* Manual of Pharmacology 1949
130 *Staudinger, Hj* Pers Mitteilung 1955
131 *Id* Probleme des Hypophysen NNR-Systems Springer, Berlin 1953
132 *Id* 5 Colloquium d Ges f physiol Chemie, Mosbach, Baden 1954
133 *Stepp, W, J Kuhnau* und *H Schröder* Die Vitamine und ihre klinische Anwendung 7 Aufl Enke, Stuttgart 1952
134 *Stoll, A* The Cardiac Glycosids London 1937
135 *Stotz, E J* J biol Chem *131*, 555, 1939 (zit nach *Boden* [18])
136 *Straub, H* Handb d norm u path Physiologie 7, 237, 1925
136a *Strauß, E*, und *J Hiller* Verh dtsch Ges inn Med *57*, 228, 1959
137. *Stuhlfaut, K* Ärztl Forsch *5*, 414, 1951
138 *Szent Gyorgyi, A* Myosin and muscular contraction S Karger, Basel/New York 1942
139 *Id* Chemistry of muscular contraction Academic Press, New York 1951
140 *Szekessy, W* zit nach *Szent Gyorgyi* (139)
141 *Thaddea, S* Die Nebenniereninsuffizienz und ihr Formenkreis Enke, Stuttgart 1941
142 *Verzár, F* Lehrb d inn Sekretion Lüdin, Liestal 1948
143 *Viciu* Med Romana *3*, 721, 1918
144 *Waldenstroem, J* Verh dtsch Ges inn Med *55*, 206, 1949
145 *Weber, H H*, und *H Portzehl* Ergebn Physiol, p 369–468, Springer, Berlin 1952
146 *Weicker, B* Arch exp Path Pharmak *174*, 383, 1934
147 *Id* ibid *178*, 524, 1935
148 *Weißbecker, L* Klinik der Nebenniereninsuffizienz und ihre Grundlagen Enke, Stuttgart 1953
149 *Wenckebach, K F* Das Beriberi-Herz Springer, Berlin 1934
150 *Whipple, G H, L L Miller* und *F S Robscheit Robbins* J exp Med *85*, 277, 1947
151 Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Basel 1955
152 *Withering, W* An account of the Foxglove and some of his medical uses Birmingham 1785 Neuherausgabe Fa Boehringer u Sohn, Mannheim
153 *Wollenberger, A*, und *M L Karsh* J Pharmacol exp Therap *4*, 105, 1942
154 *Id* J Pharmacol exp Therap *2*, 97, 4, 1949
155 *Id* Arch exp Path Pharmak *219*, 408, 1953
156 *Wuhrmann, F* Praxis *40*, 117, 1951
157 *Wuhrmann, F*, und *Ch Wunderly* Die Bluteiweißkorper des Menschen Schwabe, Basel 1952
158 *Yanoff, Z A* Proc Soc exp Biol, N Y, 47, 1941
159 *Zimmermann, W* Dtsch med Wschr *76*, 1363, 1951

Adresse des Autors Dr F Pendl,
Innere Abteilung, Kreiskrankenhaus
Heidenheim an der Brenz (Deutschland)